

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 71

LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Contribution

A

leur Traitement

PAR LE

PROTOCHLORURE DE MERCURE

léger et dissociable

(Cachets et Suppositoires)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph DUGUÉ

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 14 Octobre 1905

à Hardanges (La Mayenne)

LES SYNDROMES D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

CONTRIBUTION A LEUR TRAITEMENT

par le

PROTOCHLORURE DE MERCURE LÉGER ET DISSOCIABLE

(Cachets et Suppositoires)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1930-1931 N° 71

LES SYNDROMES
D'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Contribution

A

leur Traitement

PAR LE

PROTOCHLORURE DE MERCURE

léger et dissociable

(Cachets et Suppositoires)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 20 Novembre 1930

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Joseph DUGUÉ

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 14 Octobre 1905

à Hardanges (La Mayenne)



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen.....	M. J. LEPINE
Assesseur.....	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM	PIC
Cliniques chirurgicales.....		PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements.....		TIXIER
Clinique ophtalmologique.....		BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....		VORON
Clinique neurologique et psychiatrique.....		ROLLET
Clinique des maladies des enfants.....		NICOLAS
Clinique des maladies des femmes.....		LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....		MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires.....		VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....		COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....		GAYET
Chimie biologique et médicale.....		NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie.....		CLUZET
Matière médicale et Botanique.....		FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		MOREL
Anatomie.....		BRETIN
Histologie.....		GUIART
Physiologie.....		LATARJET
Pathologie interne.....		POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales.....		DOYON
Anatomie pathologique.....		FROMENT
Chirurgie opératoire.....		CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie.....		FAVRE
Médecine légale.....		PATEL
Hygiène.....		ARLOING (F.)
Thérapeutique.....		Etienne MARTIN
Pharmacie et Pharmacologie.....		COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....		SAVY
		LEULIER
		PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	MM.	VALLAS
Propédeutique de gynécologie.....		CONDAMIN

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique.....	MM.	THEVENOT (Léon)
Pnériculture et hygiène de la première enfance.....		RHENTER
Chirurgie expérimentale.....		TAVERNIER
Application du radium.....		NOGIER
Stomatologie.....		TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	NOEL	ROCHET (Ph.)	CIBERT
ROCHAIX	DUMAS	WERTHEIMER	EPARVIER
RHENTER	DUFOURT	GATE	UILLEMINET
MAZEL	DEVIC	BERNHEIM	MORENAS
SANTY	GABRIELLE	DECHAUME	ROCHE
CHALIER (André)	MANCEAU	POLOSSON	REBATTU (Ch.)
CHALIER (Joseph)	MARTIN (Joseph)	CHAMBON	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. SAVY, *président* ; CORDIER, *assesseur* ;
CHALIER J. et BERNHEIM, *agregés*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Puisse cette thèse leur rappeler
quand nous serons si loin d'eux, tout
l'amour et la reconnaissance dont
nous voudrions les entourer sans cesse,

A MES PARENTS

A MES AMIS

Ce sont d'autres Parents que mon
cœur a choisis.

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MES CHEFS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY
Chevalier de la Légion d'honneur
Médecin des Hôpitaux
Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Lyon

Nous le remercions de l'honneur
qu'il nous fait en acceptant la prési-
dence de cette thèse.

Nous sommes heureux, d'autre
part, d'avoir une occasion de marquer
notre reconnaissance au Maître, dont
les cours de thérapeutique à la Faculté
et les leçons cliniques à l'Hôtel-Dieu,
nous ont laissé un souvenir inou-
bliable par la bienveillance de l'accueil
et la qualité de l'enseignement.

A MES JUGES

C'est avec un sentiment de sincère et profonde émotion que nous revivons à l'instant ces cinq années qui vont faire de nous un médecin. Et quand nous songeons aux lourdes responsabilités morales qui sont sur le point de nous être confiées, nous ne pouvons pas moins faire que de nous tourner vers tous ceux qui ont contribué à notre formation médicale, pour leur demander un dernier soutien, en même temps que pour leur témoigner toute notre reconnaissance. Citer des noms, nous ne le voudrions point, nous aurions peur, par oubli, de manquer à notre devoir.

Nous ne voudrions pas oublier nos camarades dont l'amitié a été pour nous le baume qui guérit des heures pénibles de solitude. Nous serons heureux d'applaudir à leurs succès et nous leur offrons ici nos vœux de plus brillant avenir.

INTRODUCTION

Les anciens considéraient déjà le foie comme une des parties les plus importantes de l'organisme.

Ils avaient été frappés de son développement précoce chez l'embryon, de son accroissement considérable chez le fœtus et enfin du rôle prépondérant qu'il leur semblait jouer dans nombre d'affections.

Ils voyaient en lui, et, ce sont là les opinions de Gallien, un organe qui utilisait les produits de la digestion et qui les transformait en sang : le résidu de ce travail constituait la bile. Le foie était donc pour eux l'organe essentiel de la nutrition et l'origine du sang. La bile n'était qu'un excrément. Toute perturbation dans les fonctions du foie devenait une atteinte grave pour l'économie.

Le moyen âge, imbu de ces idées, n'eut pas d'autre conception des fonctions hépatiques. Paracelse cependant, et aussi Van Helmont, ont vanté le calomel pour la cure des maladies du foie ; les selles vertes produites par le médicament étaient pour eux un signe non douteux de l'action du calomel sur la glande hépatique.

Au xvii^e siècle, la découverte des lymphatiques et des chylifères, amena une réaction contre les idées

anciennes. D'une exagération, on tomba dans une autre; on crut que le foie n'était pour rien dans l'utilisation des produits de la digestion, et, au XVIII^e siècle, on avait retiré au foie le rôle capital de nutrition et d'hématopoïèse, pour ne lui laisser que le rôle de fabriquer la bile. Et cependant, l'on cherchait souvent selon les principes de Paracelse, à produire une excitation de la sécrétion biliaire par le calomel.

C'était là pur empirisme, et, l'on ne peut dire que l'étude des cholagogues fut réellement commencée.

Bichat accorda une grande importance physiologique au foie, mais sans pouvoir préciser son véritable rôle.

Enfin Claude Bernard découvrit, en 1853, la glycogénie, et, ses travaux retentissants sur la physiologie du foie, fixèrent l'attention sur le rôle de cette glande. C'est à ce mouvement scientifique que l'on doit de connaître l'importance et la nature de la fonction biligénique.

CHAPITRE PREMIER

Physiologie du foie et syndromes d'insuffisance hépatique

De toutes les fonctions du foie, la plus évidente est la sécrétion de la bile, les principaux éléments qui entrent dans la constitution de ce liquide ne préexistent pas dans le sang, mais, sont formés par le foie lui-même; cet organe produit les acides biliaires aux dépens de diverses substances quaternaires; il transforme l'hémoglobine en bilirubine et met ainsi en liberté, une certaine quantité de fer, dont une partie se fixe dans le foie, une partie s'élimine par la bile, une partie sert à la rénovation des hématies.

Le foie sert de réserve pour les hydrocarbures qui s'y accumulent, comme dans les végétaux, sous forme d'une substance analogue à l'amidon, le glycogène. Ce glycogène peut avoir des origines multiples : il peut provenir des hydrocarbures, des albuminoïdes, peut-être même de certaines matières grasses. Il se transforme ultérieurement en sucre, c'est-à-dire en une substance indispensable à la nutrition des éléments et aux manifestations de leur activité. De cette façon, la cellule hépatique est le collaborateur indirect du

muscle et le régulateur de la chaleur animale.

Le foie agit encore sur la fibrine et sur les matières azotées. On connaît bien également l'action du foie sur les produits de désassimilation des matières azotées : la diminution de l'urée dans les maladies du foie en constitue une démonstration clinique.

Enfin le foie joue un rôle capital dans les intoxications. Il agit sur les substances toxiques venues du dehors, et sur celles qui naissent de l'organisme, par suite des fermentations intestinales ou du mouvement de la désassimilation. Il modifie les albuminoïdes toxiques qu'on trouve dans le sang de la veine porte, et c'est peut-être ainsi qu'il faut expliquer l'action globulicide qu'acquiert le sérum sanguin à la suite de l'extirpation partielle du foie, ou dans les maladies de cette glande.

Le foie remplit enfin un rôle hématopoïétique, au moins pendant la vie intra-utérine. Chez l'adulte, il représente un lieu de destruction pour les globules rouges; mais dans certains états pathologiques, il récupère son ancienne fonction et devient un centre de formation pour les hématies.

Les fonctions du foie sont donc aussi nombreuses qu'importantes; mais revenons sur le rôle biligénique.

La bile est un liquide jaune verdâtre, parfois brun ou même bleuâtre; limpide à sa sortie du foie, filante dans la vésicule. Son odeur est fade et amère chez l'homme. Elle ne trouble pas par l'ébullition, elle est miscible en toute proportion à l'eau.

La quantité de bile sécrétée en vingt-quatre heures est extrêmement variable. On admet qu'une quantité

moyenne chez l'homme est de 800 à 1.000 centimètres cubes par jour. Sous l'influence de certains états ou de certains médicaments, ce chiffre peut varier.

L'insuffisance hépatique, hypohépatique, hépatargie, qui mérite le nom d'anhépatie, quand elle est complète, est due à la déficience de la cellule hépatique. Elle peut porter soit sur la sécrétion externe, soit sur les sécrétions internes.

L'insuffisance de la sécrétion externe peut aller jusqu'à l'acholie intestinale, surtout fréquente quand la sécrétion est active et qu'il y a ictère. L'aspect des cellules, dont la couleur est diminuée, et qui contiennent un excès de graisse, traduit le déficit biliaire. Il donne lieu parfois à la formation de fausses membranes, la bile s'opposant normalement à l'action de la mucinase, ferment faisant coaguler le mucus sécrété par les parois de l'intestin; ainsi, la formation de fausses membranes dans certains cas d'entérite, est due à une insuffisance biliaire, relative ou absolue (Roger). Enfin, le défaut de la sécrétion biliaire entraîne l'exagération des putréfactions intestinales auxquelles la bile s'oppose normalement par différents mécanismes, d'où production exagérée de gaz fétides et, fréquemment, odeur désagréable de l'ha-leine. Si la bile ne possède pas de pouvoir antiseptique, exception faite de quelques microbes comme le pneumocoque qu'elle est capable de détruire, elle modifie le fonctionnement des bactéries putréfactives et neutralise le poison que celles-ci peuvent élaborer. Pas plus que l'ictère, les cholémies latentes si fréquentes chez les hépatiques, se traduisent uni-

quement par l'urobilinurie, et une réaction de Hay positive dans l'urine, indices d'une légère déviation biliaire, par conséquent d'un trouble de l'excrétion, n'indiquent l'insuffisance hépatique.

Beaucoup de signes ont été donnés comme traduisant en clinique l'insuffisance des sécrétions internes. De l'avis de la plupart des grands cliniciens actuels, le coefficient de Maillard reste encore un des meilleurs, sinon le meilleur signe de la déficience de la cellule hépatique. Ce coefficient de Maillard consiste en le rapport entre la quantité d'azote que sa forme de liaison chimique permet de considérer comme uréfiabie, et cette même quantité additionnée à l'azote uréfié, c'est-à-dire à l'urée, soit :

$$\frac{\text{azote ammoniacal} + \text{azote aminé}}{\text{azote ammoniacal} + \text{azote aminé} + \text{urée}}$$

Ce rapport est normalement, d'après Maillard, de 6,58 %; il augmente légèrement avec l'activité musculaire. Il est influencé également par le mode et la quantité de l'alimentation, mais ce sont là variations qu'on peut arriver à amoindrir, sinon à rendre négligeables.

C'est ce coefficient de Maillard, que nous avons utilisé dans la plupart de nos observations, pour examiner la valeur thérapeutique, et suivre les bienfaits du protochlorure de mercure léger et dissociable.

Les formes de l'insuffisance hépatique sont habituellement et classiquement rangées en trois catégories : nous les étudierons successivement.

1° *Insuffisance hépatique passagère et curable.* — Cette variété a été signalée dans les maladies infec-

tieuses générales, dans les infections locales, dans les troubles digestifs, dans les intoxications, comme celle due au chloroforme, dans les auto-intoxications, dans le choc nerveux, comme celui consécutif à la colique hépatique. Le diagnostic en est basé sur la constatation de la glycosurie alimentaire, plus rarement sur celle de la lévulosurie ou de galactosurie, sur l'abaissement du coefficient azoturique, de l'élévation de l'azote résiduel, enfin, sur la tendance aux hémorragies. Tous ces signes ont leur valeur; ils indiquent des troubles du métabolisme des hydrates de carbone ou de celui des matières protéiques; mais au milieu du bouleversement provoqué dans l'organisme par une cause générale comme une infection, une intoxication ou un choc nerveux, il est bien difficile de dire quelle est la part qu'il convient d'attribuer au foie; il paraît probable que ces troubles sont en rapport avec l'atteinte de tous les tissus, et non d'une glande en particulier. Seuls indiquent la part que prend le foie au processus général, les résultats de l'exploration physique, indiquant l'augmentation de volume de l'organe, les sensations de lourdeur et de pesanteur dans l'hypochondre droit, la présence d'urobiline et de sels biliaires dans l'urine. Quand on constatera ces signes, on conclura qu'il y a un trouble certain des fonctions hépatiques, sans dire pour cela qu'elles sont devenues insuffisantes.

2^o *Insuffisance hépatique subaiguë et chronique.*

— Cette forme est souvent désignée sous le nom de petite insuffisance hépatique; c'est celle que l'on rencontre dans les affections chroniques du foie, cir-

rhoses atrophique ou hypertrophique, tuberculose, syphilis ou cancer, dégénérescence graisseuse, intoxication chronique par le plomb et l'alcool, affections chroniques du tube digestif, maladies diathésiques comme la goutte ou l'obésité, etc... Elle se révèle parfois par une tendance aux hémorragies, par l'apparition de taches rubis, par des troubles nerveux, comme l'hypochondrie ou la psychasthénie, par un syndrome biliaire fruste, caractérisé par l'urobilinurie et la réaction de Hay, par des troubles digestifs plus ou moins marqués, et par les résultats des différentes épreuves. Suivant les malades, l'une de ces épreuves sera telle qu'on devra en conclure la déficience de la cellule hépatique, tandis que les autres sembleront indiquer que le foie fonctionne normalement, ce qui ne s'explique bien qu'en admettant que leur résultat dépend d'autres conditions que de la seule lésion du foie.

C'est à cette forme que se rattache le diabète par anhépatie, décrit par le professeur Gilbert avec ses élèves Weil et Lereboullet. Il semble bien difficile actuellement d'admettre une forme de diabète, qui soit en rapport uniquement avec un trouble fonctionnel du foie, étant donné ce que nous savons du rôle des autres organes et des tissus dans le métabolisme des sucres. D'ailleurs, si dans quelques cas, l'hypoazoturie a été signalée et vient appuyer l'idée de l'insuffisance hépatique, dans d'autres, la quantité d'urée est normale ou même augmentée, et l'on est obligé alors d'invoquer l'hypothèse des insuffisances dissociées.

Distinctes du diabète par anhépatie, M. Labbé dé-

crit des glycosuries non diabétiques par insuffisance hépatique. Elles accompagneraient parfois une lésion évidente du foie, congestion, cirrhose, cancer, ou ne révéleraient qu'un trouble fonctionnel, sans lésion anatomique, apparaissant chez des intoxiqués, des alcooliques, des gros mangeurs, ou à la suite d'une maladie infectieuse. La thérapeutique de cette glycosurie d'origine hépatique serait bien différente de celle du diabète; elle consiste en l'emploi des extraits hépatiques, des cholagogues, du calomel, des cures alcalines, et en un régime qui est celui de l'insuffisance hépatique et non du diabète. Reste à savoir si une telle glycosurie n'est pas une étape prémonitoire d'un diabète vrai, qui s'installera par la suite.

Il semble qu'on puisse affirmer que l'on trouve fréquemment dans les affections destructives du foie et en particulier dans la cirrhose de Laënnec, un syndrome biliaire fruste, un syndrome hémocrasique, moins souvent peut-être un syndrome de mauvaise utilisation des sucres avec hyperglycémie permanente, hyperglycémie expérimentale et glycosurie alimentaire, mais en général, un syndrome de transformation incomplète des matières protéiques avec hypoazoturie, élévation du coefficient de Maillard, ammoniurie, tendance à l'acidose;

3° *Grande insuffisance hépatique.* — La grande insuffisance hépatique paraît bien correspondre à la déficience des fonctions du foie. On dit souvent qu'elle est représentée par le tableau de l'ictère grave; encore convient-il de faire le départ parmi les symptômes de cette affection, entre ceux qui sont dus à la

suppression des fonctions du foie et ceux déterminés par d'autres causes. Ainsi, l'ictère n'est pas dû à l'insuffisance hépatique; il est en rapport avec une déviation de la sécrétion biliaire qui passe dans le sang, au lieu de suivre la voie cholédocienne habituelle; il cesse d'ailleurs du jour où la cellule sécrétante est détruite. Parmi les cas d'ictères graves, il faut distinguer les primitifs des secondaires; l'ictère grave primitif présente lui-même deux variétés : la première, due au spirochète d'Inada, ne s'accompagne pas le plus souvent d'insuffisance hépatique; bien au contraire, les fonctions du foie sont longtemps conservées et paraissent même exacerbées. La seconde variété d'ictère grave primitif, est caractérisée anatomiquement par l'atrophie jaune aiguë du foie : c'est la maladie de Rokitansky et de Frerichs. Dans ces cas, l'ictère est peu intense et diminue encore aux approches de la mort; les symptômes nerveux sont très marqués, excitation délirante avec hallucinations, agitation perpétuelle. Les hémorragies sont constantes : elles se font principalement par les voies digestives, sous formes d'hématémèse et de *moelena* et s'accompagnent de troubles de la coagulation sanguine, qu'on ne rencontre pas dans la spirochètose. La diurèse est conservée; mais l'urine, abondante, laisse déposer des cristaux d'acides aminés, et ne renferme qu'une petite quantité d'urée, tandis que l'azotémie s'élève à peine au-dessus de la normale. A l'autopsie, dans la spirochètose, le foie est fréquemment intact, et même remarquablement conservé; au contraire, dans l'atrophie jaune aiguë, on constate une nécrose

graisseuse, massive, des cellules hépatiques, atteignant la totalité des éléments. On peut donc dire que c'est le tableau de l'atrophie jaune aiguë du foie qui représente vraiment l'insuffisance hépatique.

L'ictère grave secondaire apparaît consécutivement à une affection hépatique antérieure; la jaunisse est alors un phénomène surajouté, dû au processus infectieux ou toxique qui a déclenché, dans un foie déjà lésé, la déficience totale des cellules. Chez ces malades, l'insuffisance hépatique peut se développer sans ictère, quand la cause qui engendre les accidents terminaux n'est pas par elle-même ictérigène. De même, l'insuffisance hépatique peut se montrer, au cours des maladies infectieuses aiguës, comme la fièvre typhoïde; c'est qu'alors l'hépatite infectieuse, déterminée par le microbe causal ou ses poisons, a entraîné la dégénérescence complète des cellules.

C'est l'apparition des hémorragies et des troubles nerveux qui marque l'atteinte totale du parenchyme. Les hémorragies se font par diverses voies, épistaxis, gastrorragie, entérorragie, hématurie, purpura. Les troubles nerveux consistent d'abord en sensations de fatigue, céphalée, agitation, puis somnolence, perte de connaissance, délire, coma. Au début, il y a souvent des troubles digestifs, vomissements jaunâtres ou verdâtres, diarrhées. La langue est rôtie, le facies tiré, la peau sèche, l'amaigrissement rapide. L'urine est rare, très pauvre en urée, hypertoxique et contient, outre de l'albumine, des acides aminés. L'ictère, quand il existait au début, pâlit bientôt et disparaît, alors que les matières restent décolorées; c'est l'acholie, qui

peut être totale, portant à la fois sur les pigments et les sels biliaires, ou sur le pigment seul (acholie pigmentaire de Hanot). La température tombe au-dessous de la normale, à 36° ou 35°; même quand l'insuffisance hépatique apparaît au cours d'une maladie fébrile, cet abaissement se produit; l'hypothermie est liée non pas à la nature de l'agent causal, comme le croyait Hanot, mais à la suppression des fonctions du foie (Roger).

La respiration devient difficile; l'inspiration lente est suivie d'une expiration brusque, à laquelle succède parfois une longue pause. Le pouls est petit, rapide, inégal, intermittent; les extrémités se refroidissent et la mort arrive dans le coma hypothermique. L'évolution a duré 8 à 10 jours. Dans certains cas exceptionnels, le coma peut ne pas être immédiatement fatal; chez un cirrhotique, Filinski a observé des accès de coma séparés par des retours lucides.

Le traitement de l'insuffisance hépatique doit être précoce, il est en effet capital au point de vue pronostique de savoir traiter de bonne heure les petits troubles qui révèlent une déficience légère du foie. Pour ce faire, il s'agit d'augmenter l'activité du foie, favoriser les fonctions antitoxiques, exciter la fonction biliaire, telle est en majeure partie, le rôle des cholagogues.

CHAPITRE II

Quelques considérations sur les cholagogues

Qu'est-ce donc qu'un cholagogue? C'est un médicament qui excite la sécrétion biliaire tout en favorisant son excrétion. Telle est la définition que la science actuelle nous fournit, et, c'est peut-être parce qu'on n'a pas toujours observé cette définition dans toute sa rigueur, que l'on a considéré comme cholagogues des médicaments n'ayant pas droit de cité parmi eux, n'en possédant pas toutes les qualités.

Avant d'entreprendre l'étude de chacun de ces principaux agents thérapeutiques en particulier, nous croyons qu'il y a intérêt à rappeler les diverses expériences auxquelles ils ont servi et les nombreuses opinions émises à leur propos.

Les premières expériences n'étaient en somme pas autre chose que la répétition des constatations de Paracelse. Un médicament produisait-il des selles vertes, on le rangeait de suite parmi les cholagogues. Suivant que les selles étaient plus ou moins bilieuses, le médicament était considéré comme plus ou moins actif. Cette méthode, peu empreinte de rigueur scien-

tifique, céda bientôt le pas à des expériences plus précises.

En 1863, Handefield donne certaines substances à des animaux et les sacrifie pour examiner l'état du foie. S'il trouve une congestion hépatique plus ou moins prononcée, il conclut à une action plus ou moins active sur la sécrétion biliaire.

Ce procédé pour primitif qu'il fût permit cependant à son auteur de conclure que le calomel, par exemple, produisait une congestion intense du foie et que par conséquent, suivant son raisonnement, c'était un excitant de la sécrétion biliaire.

Handefield Jones, tout en voyant l'importance de la sécrétion de la bile, ne soupçonnait pas le rôle de l'excrétion.

En 1867 et 1868, Hughes Bennet présenta à l'association britannique un rapport important sur l'action des cholagogues, basé sur une série de recherches entreprises sur des chiens qui, soumis à un régime identique, subirent l'action de certains médicaments. On sacrifia ces animaux dont on eut soin d'analyser la bile.

Ce mode de recherches fut complété et perfectionné en 1873 par Rohrig : il curarisait des chiens, les soumettait à la respiration artificielle, puis vidait le contenu de la vésicule, et liait le canal cystique. Il introduisait alors un tube de verre effilé dans le cholédoque et comptait le nombre de gouttes qui, par seconde s'écoulait de ce tube. Il estimait ainsi l'action des médicaments cholagogues. Ses conclusions furent que l'huile de croton, à petites doses, a une

action sur la sécrétion biliaire, qu'elle soit ingérée par l'estomac ou introduite directement dans l'intestin grêle. Sous cette influence, la bile revenait quelque peu sirupeuse. En somme, avant l'action purgative, elle détermine une hypersécrétion biliaire.

Après l'huile de croton, il considère que le jalap, la coloquinte et le podophyllin, sont parmi les plus actifs. Il relègue assez loin de ces médicaments l'aloès, la rhubarbe, le séné. Enfin, le sulfate de magnésie et l'huile de ricin, n'ont qu'une très faible influence.

En 1875, Rutherford et Vignal, après avoir modifié et précisé le manuel opératoire de Rohrig, établirent d'abord que le curare dont ils se servaient, n'avait aucune influence sur la sécrétion biliaire. Puis ils montrèrent qu'à l'état normal, le chien sécrète par kilogramme de son poids et par heure 20 centimètres cubes de bile. Ils se servirent de ce chiffre comme coefficient, et c'est par rapport à lui qu'ils dressèrent un tableau des cholalogues. Venait en premier lieu le Podophyllin (avec addition de bile), ayant comme coefficient 1,01, ensuite l'aloès, coefficient 0,93, puis le salicylate 0,89, le sublimé 0,85, etc...

En 1877, Laborde donne des conclusions favorables au salicylate de soude, considéré comme cholalogue.

En 1878, Murchinson étudie les cholalogues. Il admet que le calomel n'a pas d'influence sur le chien; « mais que sait-on sur l'homme? Et, si normalement, il ne produit rien sur celui-ci, peut-on admettre qu'il ne puisse rien produire dans tous les cas pathologiques? »

En 1880, Nothnagel et Rossbach refusent à l'aloès

le pouvoir cholagogue, mais le citent comme médicament agissant sur les mouvements péristaltiques de l'intestin, en même temps que le séné, la rhubarbe, le jalap, la coloquinte et l'huile de croton.

En 1888, Prévost et Binet ont expérimenté sur deux chiens, auxquels ils avaient pratiqué une fistule biliaire. A l'aide de tubes de verre à étranglement, ils recueillaient la bile de la vésicule dans une petite bouteille à large ouverture, les chiens étant dans l'immobilité la plus complète. Ils recueillirent cette bile pendant un certain temps mais ils ramenèrent toujours l'écoulement biliaire à celui qui s'était fait en cinq minutes et cela pour avoir des résultats comparables. De cette façon Prévost et Binet sont arrivés aux conclusions suivantes : le bicarbonate de soude, le sulfate de soude, le phosphate de soude sont de faibles cholagogues; le chlorate de potasse jusqu'alors méconnu, doit être rangé parmi les meilleurs cholagogues.

L'iodure de potassium au contraire diminue la sécrétion biliaire; le bromure de potassium et le bromure de sodium bien qu'éliminés par la bile n'ont sur elle aucune action. Prévost et Binet ne reconnaissent comme cholagogues ni les alcalins, ni le phosphate de soude, ni le calomel. L'essence de térébenthine et ses dérivés, terpinol et terpine, ont produit une notable augmentation de la sécrétion biliaire. Enfin le salicylate de soude est un excellent cholagogue.

Germain Sée, en 1890, reconnaît comme l'avait déjà fait Binet, quatre catégories de médicaments :

1° Ceux qui augmentent la sécrétion biliaire;

2° Ceux qui l'augmentent faiblement;

3° Ceux qui la diminuent;

4° Ceux qui sont sans action.

Et parmi ceux qui l'augmentent, il cite :

L'huile d'olive à dose de 400 grammes à prendre en deux fois en une heure.

La bile, sous forme de fiel de bœuf : il lui reconnaît une action certaine, mais il n'en conseille pas l'emploi.

Le salicylate de soude augmente la sécrétion biliaire, fluidifie la bile, et de plus, calme les douleurs.

Enfin le calomel, de l'avis de G. Sée, ne mérite en aucune façon de rentrer dans la catégorie des cholagogues; il diminue la sécrétion biliaire. L'analyse des selles vertes, consécutives à l'administration de ce médicament, a démontré que la coloration était due à la présence d'un sulfure de mercure.

Cassaët, en 1893, conclut que le salicylate de soude a un rôle biligénique et qu'il est en même temps antiseptique des voies biliaires.

Ferrand place au premier rang la glycérine, et le fait de la présence de la bile en abondance dans l'intestin est pour lui la meilleure preuve que la glycérine est un excellent cholagogue; il en est de même pour l'huile d'olive. Le salicylate de soude possède une efficacité aussi grande. Le chloroforme et l'éther sont placés par Ferrand, dans un bas rang parmi les cholagogues. Répétant les expériences de Cl. Bernard sur ces médicaments, il obtient une sécrétion plus abondante de bile, mais se rend bien compte que cette augmentation ne provient pas d'un effet direct

sur la cellule hépatique. A son avis, le calomel agirait non seulement d'une façon directe, mais encore directement sur la cellule hépatique en l'excitant.

Vieillard-Baron, dans sa thèse en 1895, admet quatre cholagogues :

Le salicylate de soude;

Le salol;

Le chlorate de potasse;

Le benzoate de soude;

Il ne reconnaît pas le calomel comme cholagogue, mais il le cite comme excellent antiseptique.

Teissier, de Lyon, dans le traité de Thérapeutique clinique du docteur Alb. Robin, fait une revue des cholagogues : pour lui les meilleurs antiseptiques biliaires sont les meilleurs cholagogues; et à ce titre, le salicylate de soude et le salol tiennent de loin la tête de la liste. Le calomel est un antiseptique mais non point un cholagogue. Teissier estime que le boldo, l'huile d'olive et la bile, agissent heureusement sur la sécrétion biliaire. MM. Doyon et Dufourt considèrent que la bile est la seule qui augmente la quantité des matériaux constituant de la sécrétion biliaire. Cette augmentation porte sur les sels biliaires, elle n'est pas due seulement à une élimination de la bile ingérée mais aussi à une stimulation de l'activité hépatique.

La quantité de bile s'accroît nettement avec le salicylate de soude mais à dose assez forte (1 gr. 50 pour un chien de 10 kilogrammes).

L'huile d'olive et la glycérine n'auraient aucune propriété cholagogue.

Le bicarbonate de soude ne fait pas varier la quantité de bile mais il semble faire diminuer la sécrétion des sels biliaires et des savons.

Le calomel à dose purgative fait baisser la quantité de bile de moitié dans les neuf premières heures et de plus de un tiers pour une période de vingt-quatre heures; le chiffre des sels biliaires et des savons diminue au moins de moitié.

Telles sont donc très brièvement résumées quelques opinions successivement émises sur les cholagogues. On voit que, à part deux ou trois médicaments, peu d'entre eux ont une action reconnue par tous. Ces divergences considérables d'opinions tiennent sans nul doute aux conditions différentes dans lesquelles se sont placés les expérimentateurs; elles tiennent également à l'angle personnel sous lequel chacun d'eux interprète un même fait.

Mais ne peut-on ajouter que les contradictions seraient certainement moins prononcées, si chaque auteur était parti d'une même définition, d'une même conception des cholagogues?

Le cholagogue, en effet, doit remplir deux conditions : il doit augmenter la sécrétion de la bile et il doit faciliter son excrétion. Sans nul doute, les cholagogues ainsi compris sont peu nombreux, et la liste dressée par les auteurs en est singulièrement diminuée.

Nous allons d'autant mieux nous en rendre compte, que nous verrons à propos de chaque cholagogue, une partie des opinions émises et les opinions actuelles.

Dans l'étude du calomel, on se rend bien compte

des divergences entre l'expérimentation et la clinique. Paracelse vantait comme nous l'avons vu, l'action de ce médicament dans le traitement des maladies du foie. Pendant longtemps on conserva ses idées, mais les expérimentateurs ébranlèrent fortement cette conviction. Les expériences de Kolliker et Müller en 1855 donnent des résultats un peu contradictoires. Sous l'influence du calomel, la quantité de bile fut une fois augmentée, deux fois diminuée. Georges Scott, en 1858, conclut après quatre expériences, que l'administration de fortes doses de calomel est suivie d'une diminution dans la production de la bile.

Dans la même année, Mosler expérimentant sur deux chiens atteints de fistule bilieuse, ne trouve aucune augmentation de la sécrétion.

Pour Hughes Bennett, en 1868, il y aurait plutôt de la diminution. Rohring, en 1873, fait occuper au calomel le bas de son échelle des cholagogues.

Rutherford et Vignal arrivent aux mêmes conclusions que Scott et Bennett.

Murchinson en 1878, admet que le cholagogue favorise l'expulsion de la bile dans l'intestin sans agir en rien sur la cellule hépatique.

Prévost et Binet sont du même avis.

On voit qu'en général les expérimentateurs refusent tout pouvoir cholagogue au calomel. Il n'en est pas de même des cliniciens. Ils invoquent à l'appui de leur opinion la teinte herbacée des selles. Scott, Mosler, Kolliker et Müller, Rohring, Rutherford, l'attribuent à un sulfure ou à un sous-sulfure de mercure, tandis que Golding-Bird, Simon et Michea démontrent

qu'elle est due à la présence d'un pigment biliaire. Enfin les explications les plus diverses ont été données au sujet de cette coloration particulière des selles.

Gübler dit que le calomel est un agent cholagogue énergique mais incertain, dont les effets sont subordonnés aux changements qu'il subit dans le tube digestif, en présence des agents susceptibles de le transformer.

Dujardin-Beaumetz vante en général l'action bienfaisante du calomel dans les affections hépatiques.

Ferrand admet que le calomel agit de deux façons : indirectement en provoquant un flux intestinal abondant; directement, en excitant la cellule hépatique. Les expériences plus récentes de Pitirini et Fernandez tendent à attribuer au calomel une influence excito-sécrétoire.

Il est vraiment difficile de concilier des résultats aussi opposés.

Le salicylate de soude ne rencontre pas les mêmes détracteurs que le calomel. Les expérimentateurs sont d'un accord unanime au sujet de son emploi. Rutherford le place presque en tête de son tableau des cholagogues. Prévost, Binet et aussi Stiller le considèrent comme un agent thérapeutique puissant. Blanchier arrive aux mêmes conclusions. Les faits cliniques publiés d'autre part par Cassaët et Cornet, Gallard, G. Sée, Chauffard et bien d'autres auteurs cadrent admirablement avec les résultats de l'expérimentation. On a accusé il est vrai le salicylate de soude de produire de la congestion hépatique.

La bile rencontre un accueil favorable chez les expé-

rimentateurs Schiff, Rosenkranz, Socoloff, Prévost et Binet, enfin Stadelmann, lui reconnaissent une action indiscutable sur la sécrétion et l'excrétion de la bile. Mais la clinique restreint la valeur thérapeutique de cet agent car d'une part, s'il augmente la sécrétion biliaire il l'épaissit en même temps, et d'autre part il passe pour entraver la digestion.

Le podophyllin est considéré par Rutherford comme un des meilleurs cholagogues et l'expérimentation en général a reconnu les qualités de cet agent. Quant à la clinique, elle lui attribue une certaine activité sur la fonction biligénique en ajoutant qu'il est surtout actif quand on l'emploie à dose modérée.

L'huile d'olive et la glycérine recommandées surtout par les cliniciens après quelques expériences sur les animaux faites par Rosenberg et Combemale, semblent avoir une certaine action sur la sécrétion biliaire. G. Sée, Ferrand, Chauffard et Villemain sont surtout affirmatifs à ce sujet.

L'aloès a joui pendant de longues années de la réputation d'un assez bon cholagogue. Actuellement, mais contrairement à l'opinion de Rutherford qui le regarde comme très actif, on a une tendance à lui accorder avec Prévost et Binet une valeur thérapeutique assez faible. Gübler lui attribuait surtout une action sur le cholédoque. L'action sur la fonction hépatique serait d'ailleurs tout à fait indirecte, semblable en cela à celle des autres drastiques comme l'huile de croton et la coloquinte.

Le boldo a une action assez faible d'après Prévost et Binet, Quiquand, Laborde, etc... Cependant, il

semble cliniquement un médicament relativement assez sûr; c'est un stimulant hépatique incontestable.

L'expérimentation a donné des résultats contradictoires au sujet des alcalins. Pour les uns, il augmente la sécrétion biliaire, pour les autres il la diminue. On a pourtant usé de tout temps des eaux de Vichy...

Enfin la clinique a employé les substances les plus diverses : le chlorate de potasse, le sulfate de potasse, le phosphate d'ammonium, le phosphate de soude, le benzoate de soude et de lithine, le salicylate de lithine, l'ipéca, la colchique, la pilocarpine, la térébenthine, l'urée, etc.

Comme on le voit, l'expérimentation et la clinique sont loin d'être toujours d'accord. S'il est en effet un chapitre de thérapeutique qui fourmille en renseignements contradictoires, c'est bien celui des cholagogues. « Lorsqu'on parcourt les multiples publications que ces substances ont inspirées, disent MM. Etienne Chabrol et R. Charonnat (1), on trouve à chaque pas la justification du vieil aphorisme médical : « Hippocrate dit oui et Galien dit non. »

(1) *Paris Médical*, 7 décembre 1929 : La revision du chapitre des cholagogues.

CHAPITRE III

Le protochlorure de Mercure léger et dissociable

§ I. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES.
MÉCANISME DE SON ACTION. — ÉTUDE DE SA TOXICITÉ

Le nouveau sel de mercure, dont nous nous sommes servi dans nos expérimentations, est un protochlorure de mercure.

Il semblerait donc, *à priori*, qu'on pût le considérer comme un corps analogue au calomel à la vapeur de la pharmacopée.

C'est, en réalité, un protochlorure obtenu sous un état moléculaire tout à fait original, et tel que ses propriétés le différencient complètement des variétés de protochlorure de mercure, connues et employées jusqu'à ce jour.

Le protochlorure de mercure était connu jusqu'à présent sous deux modifications différentes. L'une, obtenue par voie sèche, par fixation de mercure sur le sublimé avec sublimation consécutive dans un courant de vapeur d'eau (procédés anciens) ou d'air (procédé actuel) :



n'est autre que le calomel proprement dit; l'autre, obtenu par voie humide, par précipitation d'une solution acide d'azotate mercurieux par l'acide chlorhydrique dilué :

$2 (\text{NO}^3) \text{Hg}^2 + 4 \text{HCl} = 2 \text{Hg}^2 \text{Cl}^2 + 2 \text{NO}^2 + 2 \text{H}^2\text{O}$
constitue le précipité blanc.

Découvertes par les alchimistes du moyen âge, ces deux variétés portèrent pendant longtemps le nom de mercure doux (*Hydrargyrum muriaticum dulce* des anciennes pharmacopées).

Les deux variétés de protochlorure de mercure connues jusque-là, le calomel proprement dit et le précipité blanc, se présentent toutes deux sous forme de poudre blanche, lourde, et ne se distinguent que par leur texture intime, le calomel étant d'apparence cristalline, le précipité amorphe.

Leurs propriétés chimiques sont identiques :

1° insolubilité dans tous les solvants (un gramme se dissout dans 250 litres d'eau);

2° passivité absolue vis-à-vis des sels alcalins halogénés;

3° incompatibilité absolue vis-à-vis des agents chlorurants et oxydants;

4° lente dissociation au contact de l'eau bouillante avec formation de mercure métal et de sublimé (travaux du Professeur Prunier) d'après la très simple équation suivante :



La destinée de ces deux variétés de protochlorure a été bien différente : alors que le calomel est devenu un agent médicamenteux universellement connu et

employé, en particulier pour l'usage interne, le précipité blanc est tombé dans l'oubli et, bien que beaucoup plus divisé que le calomel — partant plus actif et devant lui être préféré dans la plupart des cas — n'est que rarement employé pour l'usage externe, et ne l'est pour ainsi dire jamais pour l'usage interne.

Tout autres sont les caractères et les propriétés du protochlorure de mercure léger et dissociable.

Le protochlorure de mercure léger et dissociable, en effet, présente une texture fibro-cristalline très nette; il est formé d'éléments appartenant au système tétragonal, d'aspect brillant et nacré, translucides et onctueux au toucher comme du talc.

Sa densité est remarquablement faible. A poids égaux, il occupe un volume cinq fois plus considérable que celui des protochlorures de la pharmacopée : la démonstration est particulièrement nette et décisive lorsque la comparaison est faite dans deux tubes à essai de même calibre.

Agité avec un liquide tel que la glycérine, le tétrachlorure de carbone ou le benzène, il reste longtemps en suspension, la précipitation ne s'effectuant que lentement, et le liquide surnageant demeurant trouble et opalin.

Il passe à travers les mailles des filtres les plus fins (Schleicher, Berzélius) et pénètre à travers les membranes des dialyseurs, à la façon des cristalloïdes dissous.

D'une instabilité absolue vis-à-vis des autres solvants, il se dissocie avec formation de protoxyde de mercure et de mercure métal dans un état de division

extrême, dès qu'il est mis en contact avec de l'eau ou des solutions alcalines faibles.

Cette dissociation au contact de l'eau et des solutions alcalines faibles constitue sa propriété chimique essentielle.

L'hydrolyse est rapide et la molécule se scinde en mercure métallique et en oxyde mercurieux; en quelques instants la suspension blanchâtre prend une teinte d'apparence grisâtre, analogue à celle de toutes les préparations à base de mercure finement divisé.

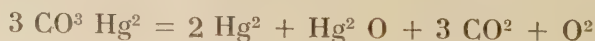
La légèreté et la dissociabilité du protochlorure de mercure léger et dissociable, sa dissociation en oxyde de mercure et mercure métallique sont dues à un agent catalytique, l'oxyde de magnésium (ou son carbonate).

Cet agent de catalyse, — sel ou oxyde de magnésium — n'existe pas, à la façon d'une combinaison chimique avec le protochlorure de mercure, ou à l'état de simple mélange (le champ microscopique ne laisse apercevoir que de simples cristaux tétraédriques de protochlorure de mercure), mais à la façon d'une teinture fixée sur les différents atomes de la molécule, comme la matière colorante sur les fibres d'un textile.

Le cycle complet de la dissociation est représenté par les réactions suivantes :



ou en simplifiant :

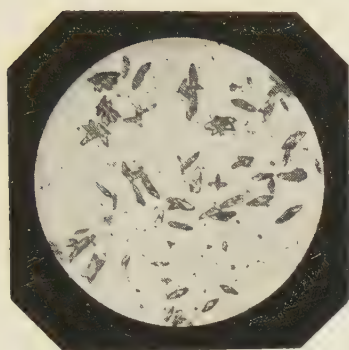


Service Photographique de l'Université de Lyon

FACULTÉ DE MÉDECINE

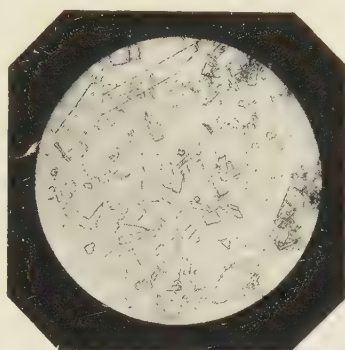
MICROPHOTOGRAPHIES

N° 12637



Calomel
(apparence cristalline)

N° 12636

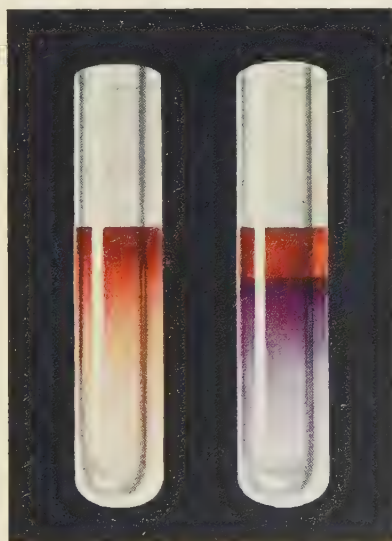


Protochlorure de Hg léger et dissociable
(cristaux du système tétragonal)

1

2

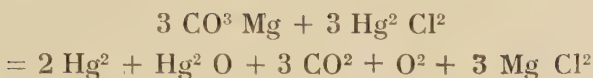
Pas de
réaction
colorée
avec le
calomel



Coloration violette
caractéristique
de la présence
du mercure
avec le
protochlorure
de mercure
léger et dissociable

Réaction par la solution alcoolique de diphénylcarbazine

et finalement :



Il est facile de voir que le terme intermédiaire est le carbonate mercureux, très instable, dissociable sitôt sa formation, et que les produits obtenus en fin de réaction sont l'oxyde mercureux et le mercure métal (réaction positive avec la diphénylcarbazine).

Ces deux derniers se trouvent dans un état de ténuité extrême, colloïdal, et nul doute que cet état ne concourt à donner au protochlorure de mercure léger et dissociable ses remarquables propriétés.

La puissance d'action du protochlorure de mercure léger et dissociable, que tous ceux qui l'ont expérimenté estiment nettement supérieure à celle du calomel à la vapeur, ne saurait s'expliquer, en effet, par la plus grande teneur du produit en mercure, puisque cette teneur n'est que de 84,075 %, alors que celle du calomel officinal est de 84,925 %.

Cette supériorité tient, d'une part, à la production d'une plus grande quantité de mercure métallique; d'autre part, et surtout à l'état de plus grande division sans lequel le mercure est produit, lors de la dissociation, ce qui favorise son absorption beaucoup plus rapide.

Elle tient aussi à la non formation de sublimé, lors de la décomposition. L'efficacité thérapeutique du protochlorure de mercure léger et dissociable, dépend pour la plus grande part, de la facilité avec laquelle sa réduction en mercure libre s'accomplit : les chlorures mercuriques ne se décomposant qu'au cours de

métamorphoses qui exercent une action néfaste sur les éléments anatomiques.

Il est bien reconnu que la toxicité du mercure métal est peu considérable, et qu'elle ne s'exerce qu'à la longue, par contre chacun sait combien le sublimé corrosif est redoutable.

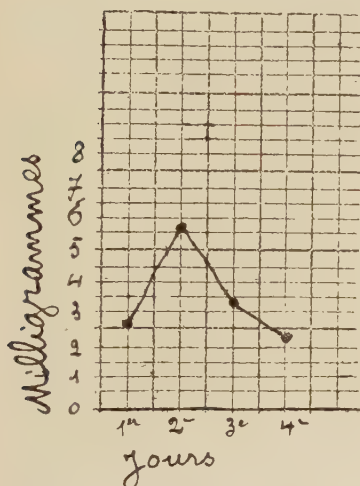
Les analyses d'urines faites chez l'adulte, montrent de façon constante la présence de mercure dans les urines, deux heures après une injection, et l'élimination totale de la dose injectée, en 6 ou 7 jours, expliquent l'absence d'accidents buccaux, gastro-intestinaux et rénaux, en même temps qu'elles corroborent la rapidité et la puissance d'action du produit.

M. le Docteur Lévy-Bing, médecin de la maison Saint-Lazare, à Paris, a bien voulu prescrire, en frictions, une cartouche et une demi-cartouche de protochlorure de mercure léger et dissociable, à deux malades de son service et faire recueillir les urines des 24 heures pendant quatre jours consécutifs, en vue d'y pratiquer un dosage du mercure.

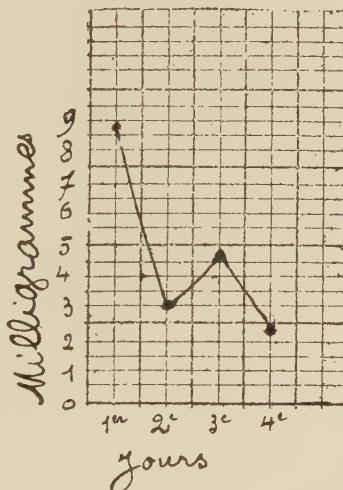
Chez chacun de ces malades, une friction fut faite sur une partie glabre (face interne du bras), l'une avec un gramme de protochlorure de mercure léger et dissociable, l'autre avec deux grammes.

Les analyses des urines de ces deux sujets, ont permis de construire les courbes d'élimination suivantes :

GRAPHIQUES D'ÉLIMINATION DU MERCURE PAR LES
URINES CONSECUTIVEMENT A DES FRICTIONS



AVEC 1 GRAMME



AVEC 2 GRAMMES

DE PROTOCHLORURE DE MERCURE LÉGER
ET DISSOCIABLE

D'où il ressort nettement que chez le premier sujet, plus de 15 milligrammes de mercure métallique furent éliminés, et chez le second, près de 2 centigrammes.

Dans sa thèse inaugurale (Lyon, juillet 1923), le Docteur Rouzard, se servant d'une échelle colorimétrique, qui lui a permis d'apprécier l'intensité de la réaction caractéristique de la présence du mercure dans les urines, est arrivé aux conclusions suivantes :

1° Chez des sujets dont les urines ont été recueillies de deux heures en deux heures après l'injection de protochlorure de mercure léger et dissociable, la présence de mercure a été constatée dès la première

émission, dans la plupart des cas. Le plus souvent, c'est même dans les premières urines recueillies, que la réaction a présenté son maximum d'intensité;

2° Chez des sujets qui n'avaient reçu qu'une seule injection, et les recherches ayant été effectuées chaque jour, jusqu'à disparition contrôlée de toute réaction positive, la durée d'élimination du mercure a été en moyenne de 7 jours.

Nous-même, nous servant de la méthode de Merget, permettant d'identifier le mercure dans les urines, avons fait quelques recherches sur l'élimination du protochlorure de mercure léger et dissociable.

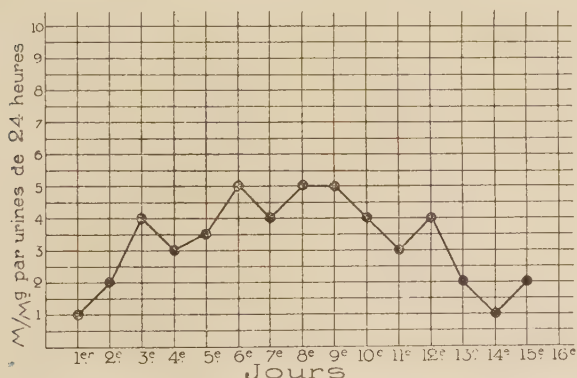
Il fut opéré comme suit : un litre d'urine est additionné de 100 cc de No^3H , porté à l'ébullition quatre à cinq minutes, refroidi; une lame de cuivre y est plongée pendant trente-six heures, on retire la lame de cuivre, on lave à l'alcool et à l'éther, puis on place entre une feuille pliée en deux d'un papier de soie (papier à cigarette, par exemple), enveloppé lui-même d'un papier au réactif au nitrate d'argent ammoniacal. Le tout est comprimé entre des livres assez lourds, et au bout de 1 heure, les vapeurs de mercure ont réduit le sel d'argent, en formant des taches brunes au point où le papier réactif est en rapport avec la lame de cuivre.

Merget lui-même considère que ce procédé d'identification du mercure peut-être transformé en une méthode de dosage, par la comparaison des teintes obtenues sur le papier réactif. Il est indispensable, pour ce faire, que les solutions étalons et à doser soient amenées au même volume et sensiblement au même

degré d'acidité, que les lames de cuivre soient identiques, qu'elles plongent également dans le liquide, que la durée d'immersion soit la même, ainsi que celles du contact avec le papier.

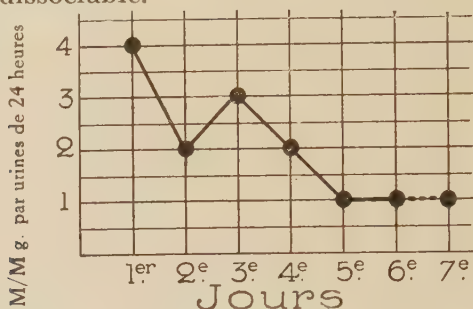
Opérant sur 1 litre d'urine pris sur les urines émises dans les 24 heures, comparant les taches obtenues sur le papier réactif, aux taches étalons établies d'une façon aussi rigoureusement identiques que possible, ramenant le taux du mercure éliminé par litre à la quantité totale des urines émises dans les 24 heures, toutes choses égales, d'ailleurs, nous avons obtenu les deux graphiques suivants :

1° Graphique obtenu chez un malade, n'ayant pas d'albumine dans les urines, qui a pris pendant 8 jours consécutifs un cachet de protochlorure de mercure léger et dissociable, soit 0 gr. 01 de protochlorure de mercure léger et dissociable par jour;



2° Graphique obtenu chez un malade, n'ayant pas d'albumine dans les urines, qui en 1 seul jour a pris 2 cachets de protochlorure de mercure léger et dis-

sociable, soit 0 gr. 02 de protochlorure de mercure léger et dissociable.



Le septième jour, dans notre deuxième graphique, la réaction fut à peine visible, aussi c'est pour cela que nous l'avons marquée en pointillé. A noter que dans sa thèse inaugurale (Bordeaux 1930), le Docteur Vitte conclut que même dans les expériences favorables, avec la méthode de Merget, on ne peut pas être certain de retrouver moins de 1 milligramme de mercure par litre d'urine.

Nous pouvons donc conclure : pas d'accumulation, pas de décharge brusque, mais élimination régulière et rapide.

Ainsi l'absence de formation du sublimé et le pouvoir négligeable du mercure métal d'une part; l'élimination régulière évitant toute accumulation d'autre part, explique la parfaite tolérance du produit par les téguments et les muqueuses, même les plus délicats, l'absence habituelle de réactions consécutives, toujours minimales quand elles existent et toujours infiniment moins accusées que celle du calomel.

En fait, la toxicité du protochlorure de mercure léger et dissociable, a été exactement déterminée par les recherches poursuivies dans ce but, de MM. les

professeurs Jung et Douville, professeurs à l'école vétérinaire de Lyon.

Nous avons en mains les graphiques et les observations de ces expérimentateurs, et voici les données précises qui en résultent :

1° Un chien de 16 kilos est à peine incommodé pendant 48 heures, après absorption de 2 grammes de protochlorure de mercure léger et dissociable;

2° Le même animal reçoit la même dose pendant 4 jours consécutifs. Il meurt le sixième jour;

3° Un chien de 4 kilos prend le même jour, à 2 heures d'intervalle, deux doses de 0 gr. 50 chacune de protochlorure de mercure léger et dissociable, sans autre incident qu'une purgation un peu violente;

4° Au même animal, on donne 0 gr. 50 par jour. Il succombe le sixième jour.

Administré par voie intramusculaire, à la dose de cinq centigrammes par kilogramme d'animal, le protochlorure de mercure léger et dissociable provoque la mort dans les 48 heures; à la dose de 3 centigrammes 75, il ne provoque la mort que dans les 8-10 jours; un chien de 4 ans, pesant 5 kilos, a même résisté à cette dernière dose.

Les auteurs concluent que :

a) *Per os*, le protochlorure de mercure léger et dissociable est toxique à la dose de douze centigrammes par kilogramme, cette dose étant répétée pendant 4 jours; la même dose donnée une ou deux fois dans les 24 heures, ne produit qu'une superpurgation;

b) *Par voie musculaire*, une dose de cinq centigrammes de protochlorure léger et dissociable, par

kilogramme, provoque une mort relativement rapide; et une dose de 3 centigrammes 75 par kilogramme, ne détermine la mort qu'après, en moyenne une dizaine de jours;

c) *Per tégumentum*, le protochlorure de mercure léger et dissociable, employé en pommade au 1/2 est peu nocif.

La clinique a confirmé ces conclusions. Les docteurs Rouzaud et Bouilloud, dans leurs thèses inaugurales (Lyon, juillet 1923 et juillet 1928), disent que le protochlorure de mercure léger et dissociable est atoxique aux doses thérapeutiques.

Certes, le protochlorure de mercure léger et dissociable ne saurait être employé sans examen clinique préalable, sans contrôle, sans surveillance du médecin.

A l'égal de tous les produits mercuriels actifs, plus particulièrement des produits capables d'imprégner profondément l'organisme tout entier et de s'éliminer rapidement par la salive, la bile, les urines, les fèces, il exige avant d'être employé un examen de la bouche, du tube digestif et des reins. Sa posologie doit être déterminée par les résultats de cet examen.

Mais dans l'immense majorité des cas où surtout les reins ne seront pas gravement déficients — si tant est que cette insuffisance ne soit pas d'origine spécifique — le protochlorure de mercure léger et dissociable sera plus maniable, plus actif et mieux toléré que le calomel officinal. Il semble qu'il soit appelé à détrôner ce dernier au moins dans toutes ses applications.

§ 11. — MODES D'ADMINISTRATION. — POSOLOGIE. —
EXCIPIENT. — MANUEL OPÉRATOIRE

Le protochlorure de mercure léger et dissociable peut être administré de différentes façons, répondant aux différents modes d'introduction du mercure dans l'organisme.

Parmi celles-ci, deux ont retenu notre attention : voie buccale et voie rectale.

1° *Per os*. La meilleure forme d'introduction paraît être celle qui a été préconisée pour le calomel, par le Docteur Milian, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, dans sa séance du 11 novembre 1921, c'est-à-dire associer le protochlorure de mercure léger et dissociable au bismuth en cachets : on sait, en effet, l'antagonisme antidotique de l'un vis-à-vis des autres.

On se plaît à reprocher au mercure qu'il provoque une décalcification de l'organisme, aussi l'adjonction de carbonate de chaux tend à remédier à cette assertion.

Les cachets que nous avons employés ont pour formule :

Protochlorure de mercure léger et dissociable	1 centigr.
Sous-nitrate de bismuth	0 gr. 25
Carbonate de chaux pur lavé	0 gr. 50

pour un cachet.

Aussi bien dans le traitement antisiphilitique que dans celui de l'insuffisance hépatique, cette formule assure avec une efficacité maxima, la suppression de tout accident du côté du tube digestif et la possibi-

lité de poursuivre le traitement autant qu'il le sera nécessaire;

2° *Per rectum*. — Le protochlorure de mercure léger et dissociable n'ayant aucune action offensante sur la muqueuse intestinale et cette voie d'introduction ayant été recommandée par nombre de cliniciens, il semble que l'on doive y recourir de plus en plus, depuis les travaux qui ont mis en évidence l'énorme pouvoir absorbant du gros intestin.

L'expérimentation a montré que l'on pouvait sans inconvénient, même chez des enfants de 4 à 5 mois, recourir d'emblée à la dose de cinq centigrammes de produit actif par la voie rectale; chez l'adulte nous nous sommes arrêtés à la dose de dix centigrammes.

Les formules pour suppositoires sont les suivantes :

Adultes :

Protochlorure de mercure léger et dis-

sociable 0 gr. 10

Beurre de cacao 2 gr.

Enfants :

Protochlorure de mercure léger et dis-

sociable 0 gr. 05

Beurre de cacao 1 gr.

Bien que la technique soit extrêmement simple et connue, il nous paraît cependant utile d'insister sur certains points de détails, concernant l'enfant.

Le suppositoire doit pénétrer jusque dans l'ampoule rectale;

Son introduction doit suivre l'émission d'une selle qui, au besoin, aura été provoquée par un léger lavement évacuateur;

L'enfant sera mis au repos, immédiatement la mise en place du suppositoire.

Nous recommandons pour l'adulte la mise en place du suppositoire le soir avant de s'endormir, mise en place précédée également si possible d'une selle ou d'un lavement évacuateur.

§ III. — CONDUITE DU TRAITEMENT

Il nous a paru assez difficile et osé, de prime abord, de vouloir conseiller une règle précise en ce qui concerne la direction du traitement par le protochlorure de mercure léger et dissociable, en face des insuffisances hépatiques.

Nous basant sur l'avis de cliniciens avertis et sur notre propre expérimentation faite dans les services hospitaliers, nous pensons que d'une façon générale, il faille donner 10 à 15 jours par mois 1 cachet de protochlorure de mercure léger et dissociable, un quart d'heure avant le repas de midi et du soir, ou un suppositoire le soir avant de s'endormir.

Nous le répétons, ce ne sont là qu'indications très générales, il va sans dire que la conduite à tenir en face d'un syndrome d'insuffisance hépatique est de la compétence exclusive du médecin traitant, et que celui-ci restera, dans tous les cas, seul juge de la méthode à adopter, guidé qu'il est par l'intensité du syndrome, de sa variété, comme aussi des réactions obtenues au cours du traitement, l'âge du malade, son degré de résistance, devant entrer pour la plus grande part en ligne de compte.

Observations

OBSERVATION I

(Service de M. le Professeur SAVY)

Le 30 novembre 1929, Mme B..., Marie, âgée de 55 ans, entre à la salle Chavanne. Elle est envoyée par son médecin avec le diagnostic d'hépatite douloureuse.

On ne trouve rien de particulier dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Son mari est en bonne santé. Elle n'a jamais eu d'enfants, ni de fausses couches. Ses parents sont morts de vieillesse. Elle a une sœur et deux frères, qui n'ont jamais été malades.

Son passé pathologique se réduit à peu de choses. Elle eut la rougeole dans l'enfance. Elle est réglée depuis l'âge de 9 ans et n'a jamais constaté de troubles de ce côté. A 18 ans, elle fut soignée pour une albuminurie et pour des épistaxis. Elle reconnaît avoir déjà, à ce moment-là, souffert un peu du ventre. Elle nie la spécificité, mais avoue un éthylysme de 3 litres de vin, en moyenne, par jour.

L'histoire de sa maladie actuelle remonte à deux ans environ. A cette époque, elle s'aperçut que son ventre grossissait insensiblement, en même temps qu'elle commençait à en souffrir. Son état général est devenu nettement déficient. Il est survenu en peu de temps un amaigrissement notable qu'on ne peut faire préciser. L'appétit semble conservé, bien que la malade signale un dégoût assez marqué pour les viandes.

Devant ces symptômes, elle se décide à aller consulter son médecin, qui l'envoie à l'Hôtel-Dieu.

A l'entrée, la malade a un aspect général assez bon. On constate la présence de varicosités sur le visage,

principalement au niveau des pommettes, en même temps qu'on est frappé par la teinte un peu jaune des téguments. D'ailleurs, les conjonctives sont nettement subictériques. L'apyrexie est totale; l'appétit et les forces sont conservés.

A l'examen du tube digestif, on constate un abdomen augmenté de volume, largement étalé. A la percussion on constate une matité très nette dans les flancs, matité qui se déplace avec les mouvements. On obtient le « signe du flot » très facilement. Par suite de la distension abdominale, le foie et la rate sont difficilement accrochables sous le rebord costal; mais leur volume est augmenté.

Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs. Le transit intestinal est un peu lent et la constipation semble même assez tenace depuis quelque temps.

Rien n'est à signaler aux autres organes. Il n'y a pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

En somme il s'agit d'une cirrhose éthylique avec ascite abondante, sans œdème des membres inférieurs. Le Maillard est de 14.

Dès son entrée dans le service, la malade est mise au protochlorure de mercure léger et dissociable, à raison de deux cachets par jour, l'un avant le repas de midi et l'autre avant le repas du soir.

Le 1^{er} décembre, la malade qui, depuis deux jours n'avait pas été à la garde-robe, a 4 selles diarrhéiques jaune verdâtre.

Le 2 décembre de nouveau, 3 selles diarrhéiques.

Le 4 décembre, deux selles à peu près normales, quant à leur couleur et leur consistance. Depuis cette date, la malade a toujours eu soit 1, soit 2 selles journalières et normales.

Le 15 décembre, on cesse le traitement par le proto-

chlorure de mercure léger et dissociable. Un Maillard est pratiqué, il est de 11.

Pendant 10 jours, la malade ne prend plus aucun cachet. La constipation a tendance à revenir et le 23 et le 24 décembre, la malade n'a été qu'une seule fois et le peu de matière fait était très dur.

Le 5 janvier, un nouveau Maillard est pratiqué, il est de 9,76. De nouveau et depuis quelques jours la malade va régulièrement à la selle, elle urine très bien, environ 2 litres par jour maintenant, son ventre a diminué de volume, on accroche fort bien maintenant le foie qui déborde de 3 travers de doigts les fausses côtes et la rate facilement palpable. Depuis une quinzaine de jours déjà la teinte subictérique a disparu.

Le 10 janvier la malade sur sa demande quitte l'hôpital, elle se trouve très bien maintenant, dit-elle. Le foie et la rate demeurent encore facilement accrochables, plus la moindre teinte subictérique ni des téguments ni des conjonctives, un très bon appétit, un ventre encore augmenté de volume où il persiste un peu d'ascite, des selles normales, une à deux par jour, une urine normale tant en quantité qu'en qualité, tel est maintenant l'état de Mme B..., Marie. Son Maillard est alors de 9,32.

OBSERVATION II

(Service de M. le Professeur SAVY.)

Le 7 décembre 1929, Mme R..., Marie, âgée de 50 ans, entre à la salle Chavanne, envoyée par son médecin avec le diagnostic d'ascite.

Sa mère, âgée de 72 ans est en bonne santé. Son père est mort à 67 ans d'une maladie du foie qu'on ne peut lui faire préciser. Elle a un frère et une sœur qui n'ont

jamais été malades.

On ne relève rien d'intéressant dans son passé pathologique. Elle n'a jamais eu de maladies graves; elle signale cependant une rougeole dans l'enfance, et une série de bronchites depuis quelques hivers. Il y a une trentaine d'années, elle aurait été traitée pour une névralgie intercostale droite. Mariée, elle est mère de cinq enfants, tous en bonne santé, et n'a jamais eu de fausses couches. Son mari est mort l'an dernier d'un cancer de l'estomac.

L'affection actuelle a débuté en septembre 1929 par des troubles digestifs vagues. Son appétit a fortement diminué et depuis ce moment elle dit qu'elle éprouve un dégoût marqué pour les viandes. Après les repas, elle ressentait du ballonnement dans la région épigastrique et à plusieurs moments, elle eut des vomissements post-prandiaux. Ces troubles durèrent une quinzaine de jours environ; puis elle s'aperçut que son ventre augmentait de volume, en même temps que ses jambes enflaient et qu'elle ressentait des douleurs en ceinture assez violentes sans point d'élection net.

Ces signes persistèrent jusqu'à son entrée à l'hôpital avec des alternatives de rémission et d'aggravation. Depuis quelque temps, elle se mit à maigrir; c'est alors qu'inquiète, elle se décide à aller consulter son médecin qui l'envoie à l'hôpital.

À l'entrée, la malade présente un faciès rouge, nettement éthylique avec du subictère des conjonctives. À l'interrogatoire, elle nie absolument l'éthylisme et la spécificité.

L'examen de l'appareil digestif montre une langue saburrale. Le ventre est distendu par de l'ascite, fortement étalé. On trouve à sa surface un réseau veineux très développé. La palpation et la percussion montrent

des signes d'ascite classique avec flot abdominal, matité dans les flancs.

Le foie est hypertrophié, dur et lisse, descendant de trois travers de doigt sous le rebord costal. La rate n'est pas perçue.

Il n'y a pas de signes d'alcoolisme nets, en particulier pas de tremblement des doigts, pas de zoopsies. L'examen des autres appareils est négatif. En somme, il s'agit vraisemblablement, malgré que les signes d'intoxication éthylique ne soient pas retrouvés, d'une cirrhose hypertrophique du foie avec ascite et œdème des membres inférieurs.

Les urines peu abondantes ne renferment ni sucre ni albumine.

Un Maillard pratiqué le lendemain de son admission à l'hôpital s'élève à 15,79. Immédiatement la malade est mise au traitement du protochlorure de mercure léger et dissociable, à raison de deux cachets par jour, l'un avant le repas de midi et l'autre avant le repas du soir.

Le 22 décembre, un nouveau Maillard est fait, il est de 9,10. Entre temps, la malade a repris un peu de son appétit d'antan, son ventre, dit-elle, a diminué de volume, en effet, l'ascite a diminué notablement et la malade urine beaucoup plus qu'à son entrée à l'hôpital. Le 22 décembre, notamment elle a uriné 3 litres 500 sans pour cela, avoir changé en quoi que ce soit son régime habituel. Elle ne ressent presque plus ce ballonnement dans la région épigastrique, elle n'a plus de vomissements post-prandiaux. Plus aucune douleur abdominale, plus d'œdème notable des membres inférieurs. On cesse alors le traitement par le protochlorure de mercure léger et dissociable.

Le 5 janvier, le traitement par le protochlorure est

repris. Depuis le 22 décembre, rien à signaler chez la malade, les douleurs post-prandiales sont terminées les urines sont à peu près normales en quantité et qualité, un Maillard effectué s'élève à 9.

Le 18 janvier, la malade quitte le service, son Maillard est de 7,79, elle se trouve bien, a encore de l'ascite, un foie hypertrophié se sentant à la palpation mais plus aucune douleur, des digestions faciles et un bon appétit.

OBSERVATION III

(Service de M. le Professeur SAVY.)

Le 7 décembre 1929, V... Jean est admis salle J. Courmont pour : « crise douloureuse dans la fosse iliaque droite et troubles dyspeptiques ».

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Il est marié, sa femme est bien portante. Elle n'a pas eu d'enfant ni de fausses couches.

V... nie la spécificité mais, par contre, avoue un certain degré d'éthylisme. Il a bu beaucoup autrefois et surtout pendant la guerre, dit-il..

Le malade a commencé vers le mois de février à se plaindre de troubles dyspeptiques, survenant une heure et demie environ après le repas, il éprouve une sensation de pesanteur, de distension épigastrique s'accompagnant de lassitude et de sensation de sommeil. Il ne vomissait jamais, parfois seulement il avait des nausées. Plusieurs fois on lui fit remarquer qu'il avait du subictère des conjonctives. Ces troubles digestifs étaient assez variables, apparaissant surtout à l'occasion d'une faute d'hygiène alimentaire, puis disparaissant pendant quelques jours, sans jamais disparaître complètement.

Il y a quatre mois, après de violents efforts pour vomir, le malade rejette de la bile mêlée d'un peu de

sang. Depuis, son état sembla s'aggraver : les digestions devenaient plus pénibles et surtout apparurent des douleurs dans la fosse iliaque droite, ces douleurs que le malade compare à des piqûres ou à de petites coliques, siégeaient un peu au dessus du point de Mac Burney, constantes dans leur siège, sans irradiations, mais très variables quant à leur apparition.

Il y a quatre jours, V... a eu une crise douloureuse analogue mais plus violente que les précédentes. Elle a débuté après le repas du soir et pendant une demi-heure la douleur fut telle qu'elle obligea V... à se courber en deux. La température ne fut pas contrôlée mais il semble qu'il n'y en a pas eu. La crise persista toute la nuit avec moins de violence, ne provoquant pas de vomissement, puis disparut, ne laissant comme trace qu'un peu d'ictère des conjonctives. Par ailleurs, V... a eu parfois de petites épistaxis, il n'a jamais eu d'œdème des jambes..

A l'entrée, on est frappé par le faciès éthylique de V..., âgé de 33 ans, il est porteur d'ictère des conjonctives, son état général est assez bien conservé, il n'a pas maigri de façon notable, son appétit est normal ainsi que sa température.

A l'examen, on remarque tout d'abord une hernie ombilicale que le malade dit avoir toujours eue, elle n'a jamais présenté de crise d'engorgement et actuellement elle est parfaitement réductible.

D'autre part, la palpation de l'abdomen n'est un peu douloureuse qu'un peu au-dessus du point de Mac Burney, c'est à ce niveau que le malade a ressenti ses crises douloureuses.

Le foie est hypertrophié et on sent nettement par la palpation, son bord inférieur à deux travers de doigt au-dessus des fausses côtes. La rate n'est pas perçue.

Il n'existe pas d'ascite.

Par ailleurs, l'examen est négatif. A noter toutefois un léger œdème des jambes.

Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

En somme, malade nettement éthylique, avec gros foie, sans température ni vomissement. Le diagnostic reste bientôt entre cirrhose au début et hépatite toxique subaiguë.

Un Maillard, pratiqué le 9 décembre 1929, est de 15,46, on commence chez lui un traitement au protochlorure de Hg léger et dissociable, à raison de deux cachets par jour, l'un avant le repas de midi et l'autre avant le repas du soir.

Le 20 décembre, le malade, bien rétabli, veut sortir de l'hôpital. Avant son départ, nous avons toutefois le temps de faire le nécessaire pour pouvoir pratiquer un Maillard. Il n'est plus alors que de 9,68. Le malade n'a plus eu de nouvelles crises, il ne ressent plus de point douloureux un peu au-dessus de celui de Mac Burney, il a un très bon appétit. Je suis complètement guéri dit-il. Le foie est toujours perceptible à deux travers de doigt au-dessus des fausses côtes.

OBSERVATION IV

(Service de M. le Professeur SAVY.)

Le 21 janvier 1930, F. P..., âgé de 51 ans, entre dans le service, envoyé par son médecin avec le diagnostic de cirrhose éthylique avec ascite.

On ne trouve rien de particulier dans ses antécédents héréditaires et collatéraux. Sa mère vit encore, elle est bien portante, son père est mort à 70 ans d'affection indéterminée. Il a eu 4 frères morts en bas âge, il ne sait de quoi, un autre a été tué à la guerre. Sa femme

est morte accidentellement il y a quatre ans, il n'a pas eu d'enfant.

Son passé pathologique se réduit à peu de choses. Il a eu la rougeole alors qu'il était tout jeune enfant. Pendant la guerre, il a eu une trachéo-bronchite, c'est tout ce qu'il mentionne. Il nie la spécificité, d'ailleurs une réaction de B. W. s'est montrée négative, mais il avoue un éthylysme de 3 à 4 litres de vin blanc en moyenne par jour.

L'histoire de sa maladie remonte à deux ou trois ans, il ne sait trop au juste quand. Il s'est aperçu que son ventre grossissait insensiblement en même temps qu'il ressentait de vagues douleurs dans l'abdomen. Peu à peu, son état général est devenu nettement déficient. Il est survenu relativement assez vite un amaigrissement notable qu'on ne peut faire préciser. Souvent le matin à son réveil il avait de petits épistaxis. Peu à peu l'appétit a diminué et le malade ressent maintenant un dégoût nettement marqué pour les viandes et surtout les graisses. Devant ces symptômes, il se décide enfin à consulter et son médecin l'envoie à l'hôpital.

A l'entrée, le malade a un aspect général précaire, on constate la présence de varicosités sur le visage, principalement au niveau des pommettes, en même temps qu'on est frappé par la teinte un peu jaune des téguments. D'ailleurs, les conjonctives sont nettement subictériques. L'apyrexie est totale. L'appétit et les forces sont nettement déficients.

A l'examen du tube digestif on constate un abdomen considérablement augmenté de volume. La paroi abdominale est déplissée. A la percussion, on constate une matité très nette dans les flancs, matité qui se déplace avec les mouvements. On obtient le « signe du flot » très facilement. Par suite de la distension abdo-

minale, le foie et la rate sont difficilement sentis sous le rebord costal; mais leur volume est augmenté.

Il y a un assez fort œdème des membres inférieurs. Le transit intestinal est lent et la constipation est tenace depuis quelques temps.

Rien n'est à signaler aux autres organes. Il urine très peu; il n'y a pas de sucre ni d'albumine dans ses urines.

En somme, il s'agit d'une cirrhose éthylique avec ascite abondante et gros œdème des membres inférieurs.

Le 23 janvier, une injection de Neptal est faite, le malade n'urine le lendemain que 1 litre 500 et à peine un litre les deux jours suivants. Il a présenté un épistaxis le matin à son réveil. Le Maillard est de 15,41.

Le 24 janvier, le malade est mis au protochlorure de Hg léger et dissociable à raison de deux cachets par jour, l'un avant le repas de midi et l'autre avant le repas du soir.

Le 25 janvier, le malade qui, depuis 3 jours, n'avait pour ainsi dire point été à la garde-robe, a cinq selles diarrhéiques jaune verdâtre. Nouvel épistaxis.

Le 26 janvier, de nouveau trois selles diarrhéiques.

Le 27 janvier, deux selles à peu près normales quant à leur couleur et leur consistance.

Le 28 janvier, urines très peu abondantes, 4 à 500 cm³, mais supérieures en quantité toutefois à celles du jour où est entré le malade à l'hôpital.

Le 4 février, nouvelle injection du Neptal qui ne donne pas de meilleurs résultats que la précédente.

Le 10 février, un Maillard est pratiqué, il est de 12,36 et on arrête le traitement par le protochlorure de Hg léger et dissociable.

Le 15 février, l'état du malade ne s'améliore pas, bien au contraire, l'ascite augmente, l'œdème des membres inférieurs est de plus en plus volumineux, il y a de

la matité aux bases des deux poumons. Le malade ne mange plus, il urine de moins en moins, à peine 300 cm³. La fièvre fait son apparition, 37° 4 le matin, 38° le soir.

Le 19 février : le malade est de plus en plus mal, il a de la dyspepsie qui va s'accroissant de plus en plus et le 20 février il meurt vers les 5 heures du matin. A noter que depuis le 28 janvier, F. P... n'a plus présenté d'épistaxis.

OBSERVATION V

(Service de M. le professeur SAVY)

Le 24 janvier 1930, J. Gu... rentre pour la deuxième fois dans le service. Il y était déjà venu le 9 avril 1923, parce qu'il avait eu une hématoméose abondante. Le diagnostic alors porté fut celui de : « hématoméose abondante survenue, en pleine santé apparente, chez un homme de 32 ans, éthylique depuis 10 ans. Léger œdème des membres inférieurs, petits épistaxis, cirrhose éthylique au début : Maillard 9,3.

On ne trouve rien à signaler dans les antécédents personnels de Gu... : son père est mort à l'âge de 74 ans d'affection indéterminée, sa mère vit toujours et jouit d'une bonne santé.

Il n'a jamais, dit-il, été malade. Il ne signale qu'une blennorrhagie contractée à 18 ans, guérie normalement. Il a été blessé à la tête, blessure superficielle dont il garde encore la cicatrice au niveau de la région pariétale gauche. Il nie toute spécificité, d'ailleurs, une réaction de B. W. pratiquée est demeurée entièrement négative, par contre, il avoue avoir continué à boire régulièrement ses 3 à 4 litres de vin par jour, sans compter les apéritifs pris avec les amis.

Gu... est revenu à l'hôpital parce qu'il se sentait mal.

Parfois, le matin à son réveil, il a des épistaxis. Plus d'appétit du tout et un dégoût très marqué pour les viandes. Il a, d'ailleurs, dit-il, maigri de 6 kilos ces 3 derniers mois. On est frappé par le faciès éthylique de Gu... et il présente en plus un peu de subictère des conjonctives. A l'examen : abdomen ballonné sans aucun signe d'ascite présentant du tympanisme à la percussion. L'aire de matité hépatique paraît de dimensions normales, la pression en est très légèrement douloureuse. La rate n'est pas perçue.

Rien à signaler au point de vue pulmonaire et cardiovasculaire. Les réflexes pupillaires et patellaires sont normaux.

Les urines de quantité à peu près normale ne contiennent ni sucre ni albumine. A noter un léger œdème de la face antéro-interne des jambes.

En somme malade nettement éthylique, présentant des épistaxis, sans gros foie à peine douloureux à la pression.

Un Maillard, pratiqué le 25 janvier, est de 9, 56. On commence alors chez lui un traitement au protochlorure de mercure léger et dissociable, à raison de 2 cachets par jour, l'un avant le repas de midi et l'autre avant le repas du soir.

Le 3 février le malade se sentant mieux veut absolument quitter l'hôpital. Avant son départ nous avons toutefois le temps de faire le nécessaire pour pouvoir pratiquer un Maillard, il est alors de 8,71.

OBSERVATION VI

(Service de M. le Professeur SAVY.)

Le 7 mars 1930, est reçu, salle J. Courmont, F... Alexis, envoyé par son médecin pour état grippal avec gros foie douloureux.

Rien à signaler dans ses antécédents familiaux : Il est marié, sa femme est bien portante, n'ayant pas eu de fausses couches mais deux enfants bien portants.

Personnellement, il nie toute affection vénérienne, par contre accuse un éthylisme d'environ 2 à 3 litres de vin par jour, sans apéritifs ni liqueurs.

Depuis une époque qu'il ne peut préciser et qui remonte probablement à plusieurs mois, il avait parfois des douleurs dans l'hypochondre droit survenant à dates irrégulières, sans rapport apparent avec la digestion, durant une demi-heure à une heure. Ces douleurs n'ont jamais été assez intenses pour obliger F... à interrompre son travail. On ne peut savoir si ces douleurs s'accompagnaient ou non de subictère.

L'affection actuelle remonte à près d'un mois et demi. Dans la nuit du 31 janvier au 1^{er} février le malade se réveille très fatigué avec une céphalée intense. Il prend alors sa température et constate une grosse hyperthermie à 39° 9; le médecin aussitôt appelé parle de congestion pulmonaire (F... avait mal dans le dos mais il ne toussait pas, ni ne crachait, ni n'était essoufflé).

Au bout d'une huitaine, la fièvre persistant toujours, apparaît un ballonnement abdominal très intense; l'abdomen était douloureux à la pression plus particulièrement au niveau de la région sous-ombilicale. Le médecin de nouveau appelé parle de « grippe intestinale ».

Enfin, depuis une dizaine de jours la fièvre persistant encore, on a découvert un gros foie douloureux, il existe en même temps du subictère des conjonctives.

Le médecin craignant une hépatite amibienne a institué un traitement émétinien.

Il est à remarquer qu'il n'y a jamais eu de troubles à proprement parler au transit digestif. Le malade continue à aller quotidiennement à la selle comme d'ha-

bitude, mais les selles sont très consistantes presque dures et moins colorées que normalement. Il n'y a pas eu non plus de vomissement.

A l'entrée, sujet de 52 ans, en bon état général, conservant une forte carrure, malgré son amaigrissement qu'il évalue à une dizaine de kilos depuis ces deux derniers mois. Il a nettement du subictère des conjonctives; sa fièvre paraît tomber actuellement.

A l'examen : Abdomen d'assez gros volume mais qui a été beaucoup plus tendu encore paraît-il; paroi épaisse gênant la palpation; sous les fausses côtes droites on accroche le rebord hépatique, indolore. L'aire de matité splénique paraît de dimensions normales, la pression en est très légèrement douloureuse.

Rien à signaler au point de vue pulmonaire et cardiovasculaire. Les réflexes pupillaires et patellaires sont normaux.

Les urines, de quantité à peu près normale, ne contiennent ni sucre ni albumine, ni sels ni pigments biliaires, seulement des traces d'urobiline. Le diagnostic d'hépatite syphilitique est écarté, la réaction de Bordet-Wasserman étant négative. On fait faire successivement des recherches dans les selles du malade pour essayer de trouver des kystes amibiens. Les réponses du laboratoire de parasitologie sont nettes : il n'y a pas de parasites. Les séro-diagnostic typhique et paratyphiques A et B sont négatifs également, ce qui élimine le diagnostic d'angiocholécystite éberthienne.

Un Maillard fait le 12 mars 1930 s'élève à 21,90. En raison du Maillard élevé et de l'éthylisme antérieur, on doit admettre le diagnostic d'hépatite éthylique bien que la température s'explique mal.

On met alors le malade à un traitement rationnel au protochlorure de mercure léger et dissociable, à raison

de deux cachets par jour, l'un avant le repas de midi et l'autre avant le repas du soir. Au bout de trois jours, la température est devenue normale, $36^{\circ} 5$ le matin, $37^{\circ} 1$ le soir. Les selles sont de moins en moins consistantes et F..., le 19 mars, a deux selles très normales. Le 24 mars, un nouveau Maillard est fait et cette fois, il n'est que de 13 et le subictère des conjonctives a complètement disparu depuis quelques jours déjà.

F... se sent très bien maintenant, plus de température, il a régulièrement deux selles normales par jour, il urine davantage, le rebord hépatique est encore nettement perçu, il ne ressent plus aucune douleur. Il sort alors de l'hôpital.

Sorti de l'hôpital, il a repris sa vie habituelle et le 3 avril, j'ai reçu une lettre de lui, me demandant à nouveau des cachets, car il était très constipé depuis quelques jours déjà. Il a recommencé le traitement rationnel du protochlorure de mercure léger et dissociable, soit deux cachets par jour. Au bout de deux jours, il a eu une débâcle diarrhéique et est allé sept fois à la garde-robe, le lendemain quatre fois, à partir de ce jour et de nouveau, ses selles sont devenues normales et au rythme de deux par jour. Le 15 avril, un nouveau Maillard est pratiqué, il est de 9,70. Le foie est perceptible encore, mais beaucoup moins que le 7 mars, lors de son entrée à l'hôpital.

Le 30 avril, le malade ne prenant plus depuis huit jours déjà de cachets de protochlorure de Hg léger et dissociable, le Maillard est de 8, et F... se porte très bien, dit-il, il mange bien, son ventre a diminué beaucoup, plus de douleur et le foie est cette fois à peine perceptible.

OBSERVATION¹ VII

(Service de M. le Professeur SAVY).

Le 12 mars 1930, M. D... Louis, âgé de 55 ans, garde-champêtre, entre à la salle J.-Courmont. Il est envoyé par son médecin avec le diagnostic de pleurésie droite. Son père et sa mère sont morts de vieillesse; il a trois frères bien portants; un autre est mort d'une affection pulmonaire indéterminée. Marié, sa femme est bien portante et n'a jamais eu de fausses couches. Il n'a pas d'enfants.

Son passé est exempt de toute maladie. Il nie la spécificité, mais avoue un éthylisme moyen de deux litres de vin par jour en moyenne.

L'affection actuelle a débuté il y a deux mois assez brusquement par un point de côté siégeant dans le flanc droit. Presque en même temps s'installa une toux sèche et quinteuse. La température ne fut pas prise à cette époque.

Il interrompit son travail et se soigna par de la révulsion à l'aide de sinapismes et de ventouses. Au bout d'une quinzaine de jours, les signes paraissant s'amender, il voulut reprendre son travail, mais dut y renoncer aussitôt, car le moindre effort l'essouffait. Depuis la température s'est toujours maintenue à 38°5; il tousse et expectore des crachats muco-purulents. Il est très oppressé.

Son médecin le radiographie et l'envoie à l'hôpital.

A l'entrée, le malade est pâle avec un léger subictère des conjonctives. Sa respiration est courte, accélérée, du type emphysémateux. On note un léger hypocratisme des doigts.

L'examen pulmonaire montre à la base droite les signes d'un épanchement pleural. Au-dessus et à la

partie moyenne du poumon s'entendent à l'auscultation quelques râles sous-crépitaunts ainsi qu'à la base gauche en arrière.

— Le cœur est absolument normal.

— A l'appareil digestif, l'abdomen est souple; légèrement douloureux à l'hypocondre droit. A ce niveau, on accroche facilement le bord inférieur du foie qui est dur. La rate n'est pas perçue.

Les réflexes rotuliens et pupillaires existent. Il n'y a pas de sucre, ni d'albumine dans les urines.

En somme, il s'agit d'un malade éthylique, qui présente une pleurésie droite avec signes de bacillose, ainsi qu'un gros foie dur, qui indique un début de cirrhose. Le malade est, de plus, fort constipé.

Un Maillard pratiqué le 14 mars est de 10,14.

On commence alors pour cette cirrhose un traitement par le protochlorure de mercure léger et dissociable à raison d'un suppositoire (adulte) le soir.

Le lendemain, M. D... va 5 fois à la garde-robe, ses selles sont très malodorantes, jaune verdâtre; le 16, 2 fois seulement, et les selles sont à peu près normales. Depuis il est allé régulièrement à la garde-robe, les selles étant normales.

Le 22 mars, l'hypochondre droit n'est plus douloureux, mais le bord inférieur du foie déborde toujours autant les fausses côtes.

Le 29 mars, le maillard est tombé à 8,90, selles toujours normales et quotidiennes, aucune douleur au niveau de l'hypochondre droit. On cesse le traitement par protochlorure de Hg léger et dissociable.

Le 10 avril, le traitement par protochlorure de Hg léger et dissociable est repris, bien que le malade toutefois ait toujours eu une selle normale par jour.

Le 16 avril, le maillard est de 7,70.

Le 17 avril, M. D..., complètement guéri de sa pleurésie droite, quitte l'hôpital, son foie déborde toujours les fausses côtes droites, plus aucune constipation, plus la moindre douleur au niveau de l'hypochondre droit.

OBSERVATION VIII

(Docteur PERRÉE, de Plerguer, (Ille-et-Vilaine)

M. P..., âgé de 23 ans, cultivateur, ressent depuis quelques jours une grande fatigue générale, il est tout courbaturé; il me semble, dit-il, qu'on m'a roué de coups. Il n'a plus d'appétit, mais n'a pas de frissons, pas de fièvre, pas de céphalalgie, pas d'épistaxis, ni de vomissements, ni de diarrhée.

Le 15 mai 1930, on lui fait remarquer qu'il avait les yeux jaunes. Ses urines étaient foncées et les déman-gaisons qu'il ressentait avant l'apparition de l'ictère ont disparu depuis en partie.

Le 19 mai, il se décide à appeler le docteur.

Dans ses antécédents héréditaires, on trouve que sa mère est morte de la poitrine. Rien à signaler dans ses antécédents personnels : pas de syphilis, pas d'éthylisme.

A l'examen, on trouve : au cœur un dédoublement du deuxième temps à la base; pouls, 45 pulsations. Rien aux poumons. L'estomac est dilaté, clapotement; la langue est sale. Pas de diarrhée : matières grises, mastic.

La peau et les muqueuses sont colorées en jaune, piqueté rouge à la base des poils.

Le foie déborde d'un travers de doigt les fausses côtes.

Pas d'albumine dans les urines.

Traitement institué : régime lacté; un cachet de protochlorure de mercure léger et dissociable à midi et l'autre le soir.

24 *mai*. — Le foie n'a pas diminué de volume. Les matières sont toujours décolorées, la langue est bonne. Les urines restent toujours colorées. Même dédoublement au cœur. Pouls 44.

Traitement : protochlorure de mercure léger et dissociable, lait, légumes.

27 *mai*. — Les matières semblent un peu colorées. Le traitement par le protochlorure de mercure léger et dissociable est continué.

4 *juin*. — Les matières sont un peu colorées, les urines à peu près normales, on cesse le traitement par le protochlorure de mercure léger et dissociable.

8 *juin*. — Les matières sont colorées, les urines normales. Le malade est complètement guéri.

OBSERVATION IX

(Docteur PERRÉE, de Plerguer, (Ille-et-Vilaine)

Le 24 mars 1930, je suis appelé auprès de M. L..., âgé de 42 ans, couvreur, qui est atteint d'ictère.

L... est jaune depuis 4 jours; pendant son travail, il ressentit une douleur subite irradiée de l'ombilic au sternum et d'un hypochondre à l'autre. A la suite, il eut de la diarrhée, des vomissements le soir, sans frisson. Il n'avait pas d'ictère, ne présentant comme signes que de l'embarras gastrique. Obligé de travailler, il prit pour tout traitement du bouillon et du café, ne mangeant pas. Mais au bout de six à sept jours, l'ictère survint, c'est sa femme, le matin, qui s'aperçut qu'il était jaune. Il ne travailla plus et garda le lit pendant 4 jours. C'est au bout de ce laps de temps qu'il se décide enfin à consulter.

Ce malade présente tous les signes de l'ictère, avec coloration foncée. décoloration des matières fécales, urines foncées, prurit, absence de sommeil.

Le foie n'est pas très gros, déborde de 1/2 travers de doigt les fausses côtes. Au palper, la région est surtout douloureuse au niveau de la vésicule biliaire. Pas de vomissements, rien au cœur, ni aux poumons; le malade n'a pas de fièvre; il a 37°5 le 24 au soir et 37° le 25 au matin. Les urines ont une réaction de Gmelin, sans albumine.

Antécédents personnels : ces symptômes s'observent chez un homme de forte taille, non amaigri. Il nie toute spécificité, n'a jamais été malade. Il dit n'être pas buveur, mais, en l'interrogeant, on apprend que chaque matin il prend son petit verre de calvados, 3 ou 4 litres de cidre dans la journée et quelquefois des apéritifs.

Marié, sa femme est bien portante, et sur 4 enfants qu'il a eus, deux sont morts de diarrhée infantile, le troisième a seulement eu la coqueluche, le quatrième enfin, tout jeune encore, n'a jamais été malade.

Antécédents héréditaires : On ne relève rien non plus dans ses antécédents héréditaires, son père est mort d'une blessure à 54 ans, sa mère, âgée de 77 ans, vit encore. Il est l'aîné de 4 frères et sœurs tous bien portants.

Devant cet état, le diagnostic posé fut celui d'ictère chez un éthylique. La cause de cet ictère étant rapportée à la lithiase biliaire tout en faisant une réserve au sujet d'un état catarrhal antérieur.

Dans la journée du 27 mars, le malade eut un frisson, la température s'éleva à 39°3 sans changement dans les signes observés. Les selles (1 ou 2 par jour) étaient décolorées.

L'état restant stationnaire et un grand frisson étant survenu le 2 avril, on prescrivit le protochlorure de mercure léger et dissociable à la dose d'un suppositoire le soir, comme cholagogue antiseptique. Le premier jour, il

y eut 4 selles, les matières étaient toujours décolorées. Le deuxième jour l'état resta le même avec abaissement de température oscillant autour de 38°. Le troisième jour le malade alla onze fois à la garde-robe et les matières fécales prirent une teinte jaunâtre. Le quatrième jour : cinq selles verdâtres.

La quantité des urines était de 1.500 grammes environ, elles étaient foncées et furent modifiées par le protochlorure de mercure léger et dissociable en qualité, elles devinrent beaucoup plus claires, mais aussi en quantité : le malade urinant environ de 1.900 à 2.000 grammes.

En même temps que les urines se décoloraient le teint devenait moins jaune, la fièvre s'atténuant pour disparaître. Le sommeil était meilleur, et la douleur de l'hypochondre moins vive.

Une fois l'administration du protochlorure de mercure léger et dissociable interrompue, les selles devinrent moins fréquentes et restèrent jaunâtres.

Aujourd'hui, 21 avril, le malade, dont l'état était grave et qui faisait de l'infection biliaire, va bien, il est apyrétique, urine 3 litres, a des selles verdâtres et régulières, son teint n'est plus jaune, sa douleur est presque nulle. Il dort et commence à manger.

OBSERVATION X

(Docteur E. MOLLARET, de Grenoble.)

Le 29 avril, le jeune L. M., élève de rhétorique dans un important collège, tombe malade. Soigné à l'infirmerie du collège, il est placé dans une salle isolée et remis aux soins d'une infirmière. Le médecin du collège, de réputation solide et méritée, donne le traitement à suivre; malheureusement, l'infirmière ne suit pas les or-

dres donnés et traite à sa façon le jeune malade dont l'état s'aggrave; pendant huit jours, la température se maintient à 40° et plus.

La famille qui n'a pas été prévenue apprend très par hasard que son enfant est gravement malade depuis huit jours et nous demande d'aller le voir avec elle. A notre arrivée à l'infirmerie du collège, nous trouvons un sujet avec 40° 1, un pouls rapide et petit, une tendance au collapsus, les traits tirés, les joues creuses, du subictère, une profonde adynamie. Indignée à juste titre, la famille, malgré le danger du transport exige ce transport, ne voulant du moins pas, que s'il est perdu l'enfant meurt loin des siens. Nous l'emmenons après une courte entrevue avec le médecin du collège qui, au moment du départ, nous exprime ses regrets d'avoir été si mal secondé par une infirmière qui n'exécutait les « ordres du médecin que lorsque cela lui plaisait » (*sic!*) Nous étions le 7 mai.

Le voyage fut douloureux. L'enfant tombait fréquemment en demi-syncope. Arrivé dans sa famille, nous demandons immédiatement une consultation. Le médecin consultant pense à une typhoïde possible, mais pas de pouls lent par rapport à la température, pas de diarrhée spéciale, pas de taches rosées, pas d'épistaxis, etc.,etc. La paratyphoïde est envisagée alors par lui; je continue à penser à une grippe aggravée d'une intoxication alimentaire. J'apprends en effet quelques jours après, la suite des événements antérieurs que, pour le moment, l'état du malade ne lui permet pas de nous donner. Le 8 mai, état très grave, mais pas de vomissements. Le 9, l'état général est encore plus mauvais; la partie semble perdue, nous sommes persuadés que le malade n'en a guère pour plus de 24 heures. Le 10, même état; le 11, également. Nous avons profité de ce

que les vomissements ont cessé pour instituer le protochlorure de mercure léger et dissociable en cachets : 3 par jour. Le 11 les selles se désodorisent un peu. L'enfant a résisté, nous reprenons espoir, mais il est très faible encore. Le 12, la fièvre commence à tomber : 2 cachets de protochlorure de mercure léger et dissociable sont alors conseillés. Le 13, la température n'est plus qu'à 38°, mais la faiblesse du malade est telle que la famille perd tout espoir alors que nous considérons l'enfant au contraire comme sauvé.

En effet, à partir du 14 mai, la maladie est vaincue, il reste seulement une adynamie extraordinaire. Mais on peut commencer à alimenter le malade tout en continuant le protochlorure de Hg léger et dissociable : deux, et plus tard un seul cachet par jour.

Dès lors, la convalescence approche à grands pas. Le 15 mai, nous pouvons considérer qu'elle commence. Le malade peut alors nous donner quelques détails sur les soins donnés à l'infirmerie du collège : Mis à la diète par le médecin, il fut alimenté par l'infirmière. Un œuf ayant été vomi, celle-ci lui infligea une saucisse. Cette saucisse était avariée, le jeune malade s'en plaignit à l'infirmière qui l'obligea à la manger, lui disant qu'il n'était qu'un « grimacier ». Inutile de dire que cette infirmière avait complètement négligé de s'assurer que le dit aliment sentait mauvais et était corrompu. Conséquence : diarrhée, vomissements au nombre de cinq la même nuit, chez un malade laissé seul sans même une garde ou une sonnette d'appel et qui ne reçut du secours que vers 7 heures du matin. Nous avions donc eu raison de déclarer intoxication alimentaire ayant compliqué une grippe intestinale sérieuse.

Nous avons eu non moins raison d'instituer le traitement par le protochlorure de Hg léger et dissociable qui a détergé foie et intestins; nous estimons lui devoir le salut de notre petit malade.

Conclusions

1° Le protochlorure de mercure léger et dissociable est, au point de vue chimique, nettement différencié du calomel ordinaire.

2° Le protochlorure de mercure léger et dissociable est atoxique aux doses thérapeutiques, comme il résulte de nos observations cliniques et de l'expérimentation sur les chiens. (Travaux de MM. les Professeurs Jung et Douville.)

Cette absence de toxicité est, à notre sens, un des plus grands avantages du protochlorure de mercure léger et dissociable sur le calomel ordinaire.

3° L'innocuité du protochlorure de mercure léger et dissociable semble due à sa constitution moléculaire. En effet :

a) Il n'y a pas formation de sublimé lors de sa dissociation contrairement à ce qui se produit avec les autres protochlorures de mercure — le sublimé étant l'agent principal sinon exclusif de l'altération des éléments anatomiques.

b) L'élimination du mercure mis en liberté lors de la dissociation du protochlorure de mercure léger et dissociable s'effectue rapidement, de façon parallèle, régulière et continue en quelques jours, sans jamais provoquer, quelle que soit la voie d'introduction, d'ac-

cidents d'accumulation comme le calomel ordinaire.

4° Cliniquement, le protochlorure de mercure léger et dissociable, administré par voie buccale ou rectale, a fait preuve d'une action nette et plutôt rapide dans le traitement des insuffisances hépatiques, action pour le moins égale sinon supérieure à celle du calomel ordinaire.

5° Au point de vue thérapeutique il semble préférable d'employer des petites doses de protochlorure de mercure léger et dissociable (soit par jour 1 à 2 centigrammes *per os* ou 10 centigrammes *per rectum*).

Ce ne sont là qu'indications générales, le médecin traitant restant dans tous les cas seul juge de la méthode à adopter, guidé qu'il est par l'intensité du syndrome d'insuffisance hépatique, de sa variété, comme aussi des réactions obtenues au cours du traitement.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	SAVY.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 31 Octobre 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

Pour le Recteur,

LE DOYEN DÉLÉGUÉ : GRIGNARD.

Bibliographie

- BELLINI. — Storia terapeutica del Calomelano (Sperimentale 1873, p. 634).
- P. BOUILLOU. — Contribution au traitement de l'hérédosyphilis du nourrisson par le protochlorure de mercure léger et dissociable (suppositoires et frictions). Thèse de Lyon, 1928.
- CARSIGLIA. — What is the best way of prescribing calomel as a purgative (New-York, *M. J.*, 1901, p. 161).
- CHABROL, HÉRARD et GAMBELLARD. — Le tubage duodénal en pathologie hépatique et biliaire (*J. Méd. franc.*, décembre 1924).
- CHIRAY et MILOCHWITCH. — Diagnostic et traitement des maladies de la vésicule biliaire (Masson 1924).
- COSTE. — Drainage médical des voies biliaires par le mélange sulfate de magnésie peptone (Thèse Paris 1926).
- COURVOISIER. — Contribution à l'étude des cholagogues (Thèse de Paris, 1898-1899).
- DAMADE. — Le tubage duodénal (*Gaz. des Hôpitaux*, avril 1922).
- DAVET. — De quelques cholagogues nouveaux d'origines végétales (Thèse de Paris, 1880).
- DIEZ. — Action physiologique et thérapeutique du calomel (*Escuela Med.*, 1875-76, p. 21).
- DOYON. — Mouvements spontanés des voies biliaires (*Arch. de Physiol.*, 1893, p. 710).
- DOYON. — Contribution à l'étude de la contractilité des voies biliaires (*Arch. Physiol.*, 1893, p. 394).
- DUCLOS. — Mémoire sur l'emploi du calomel à doses fractionnées (*Bull. gén. de Théra*, 1846, p. 10).
- FEISSLNY. — L'épreuve de Meltzer Lyon (*Soc. Méd. Hôp.*, 12 février 1924).
- FIESSINGER et WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie (Masson 1925).
- FOCKE. — Geographischer Einfluss auf die Wirkungstarke des kalomels (*Fortsch. Med.*, 1918-19, p. 161).
- GALLEGARI. — Action de quelques excitants neuro-végétatifs et endocriniens sur la contraction de la vésicule biliaire chez l'homme (Thèse Paris, 1926).

- GAMBIER. — Etude comparative de la dissociation des calomels légers et dissociables obtenus par précipitation en partant du sublimé (*Annales des maladies vénériennes*, janv. 1920).
- HOLZE. — De calomele (Thèse Viennæ, 1832).
- JACKSON. — The use of calomel in the disease of children (*Tr. Colle, Physiol.*, 1853-56, p. 131).
- JONES. — Effets des médicaments cholagogues (*Union Méd.*, 1853, p. 103).
- JONES. — Effects of cholagogues (*Med. Chir.*, 4^{r.}, 1852, p. 249).
- JOUSSET. — Etude expérimentale et chimique de l'action du calomel sur le foie et sur le rein (Thèse de Paris, 1906-07).
- LABBÉ. — Nouvelles recherches sur les cholagogues (*Journ. de Thérap.*, 1879, p. 771).
- LABBÉ. — Nouveaux faits relatifs aux cholagogues (*J. de Thér.*, 1878, p. 259).
- LE CLERC. — Lithiase biliaire et tubage duodénal (Thèse de Paris, 1926).
- LECLERC. — Action cholagogue du rhizome de polypodium vulg. (*Bull. sc. Pharma.*, col. 1921, p. 258).
- LESS. — Favorable effect of chologen (*Fortschr. d. Thérap.*, 10 janvier 1929, p. 235).
- LEVICK. — Is calomel a cholagogue (St-Joseph, M. Herold, 1883, p. 109).
- MACBISTER. — Calomel as intestinal antiseptic (*Thérap. Gaz.*, 1904, p. 663).
- MICHEA. — Le calomel exerce-t-il une influence spéciale sur la sécrétion biliaire (*Union Médicale*, 1848, p. 495).
- MICHELON. — Histoire Pharmacotechnique du mercure à travers les siècles (Tours, Deslis Frères, Ed.).
- MIÈGE. — De calomele (Thèse Pragæ, 1835).
- MONGIN. — Du calomel en thérapeutique principalement dans les maladies du foie, du cœur et du rein (Thèse de Paris, 1896-97).
- NYERS. — A forgotten use of calomel (*Tr. Mississippi, M. Ass.* 1911, p. 115).
- PARTURIER. — Seméiologie biliaire (Doin 1926).
- PARTURIER. — La colique vésiculaire (Thèse Paris, 1910).
- POLICARD. — Sur quelques données histophysiologiques concernant les mécanismes fonctionnels et pathologiques de la vésicule et des voies biliaires (*Lyon Chirurgical*, novembre 1926, p. 779).

- REBUSCA. — De calomelis virtute pharmacodynamico (Thèse Patavii, 1834).
- ROCHE. — Du salicylate de soude envisagé comme cholagogue et antiseptique biliaire (Thèse de Paris, 1895-96).
- ROGER. — Traité de physiologie normale et pathologique (t. III, 1928, p. 252-312).
- ROUZAUD. — Contribution au traitement de la syphilis de l'adulte, en évolution par le protochlorure de mercure léger et dissociable en injections intramusculaire (Thèse de Lyon, 1923).
- RUTHERFORD. — Physiological actions of drugs on the secretion of bile (*Practitioner*, 1879, p. 321).
- SCHAMBERG, KOLMER, RAIZIN et GAYRON. — Études expérimentales sur le mode d'absorption du mercure employé par frictions (*The Journal of the American Med. Assoc.*, 19 janvier 1918, p. 142).
- STADELMANN. — Discussion sur les cholagogues (*Bull. Vilin. Woch*, 1896, p. 215).
- THOMAS. — Hepatic stimulants and cholagogues (*Tr. M. Soc. N. Cor*, 1857, p. 107).
- VINCENT LYON. — Diagnosis and treatment of diseases of the gall bladder and biliary tracts (*J. Am. Med. Ass.*, septembre 1919, p. 980).
- VINCENT LYON. — Diagnosis and treatment of diseases of the gall bladder and biliary tracts (*New-York, M. J.*, 1920).
- VINCENT LYON. — Conception moderne du diagnostic et du traitement des cholécystites et des maladies des voies biliaires. Le drainage biliaire (*Presse médicale*, 22 décembre 1928, p. 1629).
- WOOD. — The use of calomel in functional hepatic diseases (*Phila. M. Times*, 1874, p. 375).
- WYETH. — The two new cholagogues. Enongynus artropurpur. (Wahoo) and Iris vesicular (Blue flog) (8° U. J. n. d.).
- ZAKHARYIN. — Calomel in hypertrophic cirrhosis of liver (*Moskwa*, 1889).
- ZAWADZKI. — Effect of calomel on the bile sepsis (*Gaz. Lek.*, 1888, p. 1019).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
Chapitre Premier	
<i>Physiologie du foie et Syndromes d'insuffi-</i> <i>sance hépatique.</i>	44
Chapitre II.	
<i>Quelques considérations sur les cholagogues.</i>	21
Chapitre III.	
<i>Le protochlorure de mercure léger et disso-</i> <i>ciable.</i>	33
§ I. — Propriétés physiques et chimiques. — Mécanisme de son action. — Etude de sa toxicité.	33
§ II. — Mode d'administration. — Posologie. — Excipient — Manuel opératoire . . .	45
§ III. — Conduite du traitement	47
<i>Observations.</i>	
OBSERVATION I. — (Service de M. le Pr SAVY).	49
OBSERVATION II. — » » » »	51
OBSERVATION III. — » » » »	54
OBSERVATION IV. — » » » »	56
OBSERVATION V. — » » » »	59
OBSERVATION VI. — » » » »	60
OBSERVATION VII. — » » » »	64
OBSERVATION VIII. — (Dr PERRÉE de Plerguer, Ille-et- Vilaine).	66
OBSERVATION IX. — (Dr PERRÉE de Plerguer, Ille-et- Vilaine).	67
OBSERVATION X. — (Dr E. MOLLARET, de Grenoble.)	70
CONCLUSIONS.	73
BIBLIOGRAPHIE	75

